

Aus dem Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der
Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus)

Unter der Leitung von Dr. D. Ch. Demuth

**Klinisch-pharmakologische Evaluation
der ZNS-wirksamen Wirkstoffe Teil I und ihre Einbindung
in ein computerunterstütztes Therapie-Entscheidungshilfe-System**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Yasminda Malik
Tierärztin
von Bärschwil (SO)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent
Prof. Dr. B. Kaser-Hotz, Korreferentin

Zürich 2003

Zentralstelle der Studentenschaft

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	3
2. EINLEITUNG.....	4
2.1. Gesamtprojekt CliniPharm.....	4
2.1.1. Tierarzneimittelkompendium der Schweiz.....	4
2.1.2. Wirkstoffdatenbank.....	4
2.1.3. CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank).....	5
2.2 Zielsetzung.....	5
3. MATERIAL	6
3.1. Hardware.....	6
3.2. Software.....	7
3.3. Literaturdatenbanken.....	7
3.3.1. OVID.....	7
3.3.2. PubMed.....	7
4. METHODEN	8
4.1. Datenverarbeitung.....	8
4.1.1. Kriterien zur Auswahl der Wirkstoffe.....	8
4.1.2. Datenerhebung.....	8
4.1.3. Extraktion und Evaluation der Daten.....	8
4.1.4. Aufbau einer Literaturdatenbank.....	9
4.1.5. Eingabe der Daten in die Datei.....	10
4.1.6. Eingabe von Dosierungsempfehlungen.....	15
4.1.7. Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten.....	15
4.1.8. Multiparametrische Suchfunktionen.....	15
5. LITERATURTEIL.....	17
5.1. Zur Geschichte und Entwicklung der Anästhetika.....	17
5.2. Einteilung der Anästhetika in verschiedene Klassen.....	18
5.3. Vergleichende Betrachtung zu den verschiedenen Anästhetika.....	19
5.3.1. Wirkmechanismen und Wirkorte der Anästhetika.....	19
5.3.2. Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften der Anästhetika.....	20
5.3.3. Anwendungsgebiet der Anästhetika.....	21
5.3.4. Unerwünschte Wirkungen von Anästhetika.....	21
5.3.5. Toxizität/Überdosierung der Anästhetika.....	23
5.3.6. Interaktionen der Anästhetika.....	24
6. RESULTATE	26
6.1. Anwendung der Wirkstoffdatenbank.....	26
6.1.1. Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens.....	27
6.1.2. Suche mittels vorgegebener Wirkstoffliste.....	28
6.1.3. Suche mittels Wirkstoffklasse.....	29
6.1.4. Multiparametrische Suche.....	30

6.1.4. Resultat der Suche	32
6.1.5. Anwendungsbeispiel.....	33
7. DISKUSSION	41
7.1. Vorteile des Mediums Internet.....	41
7.2. Multiparametrische Suche	41
7.3. Links.....	41
7.4. Zielsetzung und deren Erreichung.....	42
7.4.1. Information.....	42
7.4.2. Transparenz.....	42
7.4.3. Übersichtlichkeit	42
7.4.4. Zukunftsaussichten	42
8. GLOSSAR.....	43
9. LITERATURVERZEICHNIS	44
10. DANKSAGUNG.....	47
11. LEBENSLAUF.....	48

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil des Gesamtprojektes CliniPharm/CliniTox, welches am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich im Jahre 1988 lanciert wurde. Die Arbeit soll eine Uebersicht über die klinisch-pharmakologischen Daten der Anaesthetika vermitteln, die in der Veterinärmedizin bei verschiedenen Spezies eingesetzt werden. In einem ersten Schritt wurden vorwiegend aus der Primärliteratur pharmakokinetische und pharmakodynamische Informationen zusammengetragen, kritisch evaluiert und nach einem vordefinierten Gewichtungssystem für den Eintrag ins Datenbanksystem selektioniert. In einem zweiten Schritt wurden die Einträge zusammengefasst, referenziert und in Kurzform in die Datenfelder eingetragen. In einem dritten Schritt wurden die Verknüpfungen zwischen den Datenfeldern eingerichtet. Durch die Integration dieser Wirkstoffdaten ins System CliniPharm/CliniTox sind nun sämtliche therapierelevanten Angaben über die in der Veterinärmedizin verwendeten Anaesthetika multiparametrisch abrufbar und können den einzelnen Präparaten zugeordnet werden. Mit dieser Systemerweiterung ist eine weitere Projektetappe auf dem Weg zu einem umfassenden, interaktiven Therapieberatungssystem für die veterinärmedizinische Praxis abgeschlossen worden (www.vetpharm.unizh.ch).

Summary

The present work is part of the CliniPharm/CliniTox program that was launched in 1988 by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich. The present work aims at providing an overview of the clinical pharmacology data of anesthetics that are used in different species in veterinary medicine. In a first step, pharmacokinetic and pharmacodynamic data were collected from the original literature, critically evaluated and chosen for database entry according to a rigorous selection scheme. In a second step, a short synopsis of the data was drafted, referenced and entered into selected database fields. In a third step, the fields were suitably interconnected. By the integration of these data, the CliniPharm/CliniTox system now comprises all clinical pharmacology data pertinent to veterinary anesthetics, with multiparametric search options and links to individual preparations. With this extension, another milestone towards the development of a comprehensive, interactive decision support system for pharmacotherapy in veterinary medicine has been accomplished (www.vetpharm.unizh.ch).

2. Einleitung

2.1. Gesamtprojekt CliniPharm

Das Projekt CliniPharm wurde 1988 von PD Dr. F.R. Althaus am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie in Zürich vor allem für die praktizierenden Tierärzte lanciert. Die via Internet abrufbaren Daten werden aus Fachbüchern, Fachzeitschriften, Publikationen und Internet-Datenbanken (z.B. EMEA) zusammengetragen und zu einem computerunterstützten Informationssystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie verarbeitet. Seit 1996 ist das von Dr. D. Ch. Demuth konzipierte Tierarzneimittelkompendium unter "WWW.VETPHARM.UNIZH.CH" auf dem Internet abrufbar. In Ergänzung dazu folgte 1997 das CliniTox-Projekt sowie 1998 die Erstellung einer Wirkstoffdatenbank.

Das Projekt CliniPharm umfasst zur Zeit drei Teilprojekte: das Tierarzneimittelkompendium und andere Veterinärprodukte, die Wirkstoffdatenbank (therapeutische Substanzen), sowie die Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank (Klinische Toxikologie)

Individuelle Fragen zu Wirkstoffen und Vergiftungen werden zudem auch via Telefon oder E-Mail vom Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie in Zürich beantwortet.

2.1.1. Tierarzneimittelkompendium der Schweiz

Das Tierarzneimittelkompendium der Schweiz gibt einen Überblick über die vollständigen Beipackzettel-Informationen aller in der Schweiz registrierten Tierarzneimittel und Immunbiologika. Zusätzlich zum Tierarzneimittelkompendium werden auch Informationen zu Diagnostika, Futtermitteln und –zusätzen, Tierpflegemitteln und Desinfektionsmitteln angeboten.

Die erste Buchauflage des Tierarzneimittelkompendiums wurde 1995 veröffentlicht. 1996 wurde auch der Zugriff via Internet ermöglicht. In der Internetversion wird dem Benutzer durch Suchfunktionen und Listen ein rascher und zudem einfacher Zugriff zu den laufend aktualisierten Daten ermöglicht.

Die Zusammenarbeit des Instituts für Veterinärpharmakologie und –toxikologie in Zürich mit der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) in Bern (seit 2002 Swissmedic) und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern gewährleistet die Aktualität und Korrektheit der Daten.

2.1.2. Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für die in der Veterinärmedizin verwendeten therapeutischen Substanzen. Aus der Fachliteratur und Publikationen werden Daten, die von therapeutischer Relevanz sind, zusammengefasst. Diese beinhalten: Chemische Eigenschaften, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Toxizität, Interaktionen und Grenzwerte.

Zur Zeit sind Daten über nichtsteroidale Entzündungshemmer, Hormone, nierenwirksame Substanzen, Anthelmintika, Ektoparasitika, Antiprotozoika und Antimykotika auf dem Internet abrufbar. In Vorbereitung befinden sich weitere Informationen über Antibiotika, Wirkstoffe die auf die Atemwege und den Magen-Darm wirken.

2.1.3. CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)

Die Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank ermöglicht Tierärzten und Tierbesitzern einen Überblick über klinisch relevante toxikologische Daten zu Vergiftungen mit chemischen oder pflanzlichen Inhaltsstoffen.

Die Daten zu den chemischen Giftstoffen umfassen Symptome, Diagnose und Therapie von Vergiftungen bei Wiederkäuern, Equiden und Kleintieren. In Ergänzung dazu dienen Fallbeispiele zur Veranschaulichung von Vergiftungsfällen.

In der Giftpflanzenbank sind über 200 Giftpflanzen beschrieben. Es werden sowohl veterinärmedizinisch relevante wie auch botanische Informationen angeboten. Der Name jeder Pflanze kann in vier verschiedenen Sprachen (Deutsch, Französisch, Englisch und Italienisch) als auch anhand ihres botanischen Namens abgerufen werden. Jede einzelne Pflanze wird zudem detailliert beschrieben und illustriert. Die durch die pflanzlichen Inhaltsstoffe hervorgerufenen Vergiftungssymptome werden beschrieben und empfohlene Behandlungsmassnahmen erläutert.

2.2 Zielsetzung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein Teilprojekt des Gesamtprojekts CliniPharm, bzw. des Themengebietes "ZNS-wirksame Wirkstoffe". Es wird ein Überblick über die veterinärmedizinisch relevanten Injektions- und Inhalationsanästhetika sowie die Euthanasiewirkstoffe gegeben und diese detailliert beschrieben.

Mittels des computerunterstützten Entscheidungshilfe- und Informationssystems CliniPharm/CliniTox kann jeder Tierarzt die praxisrelevanten Daten zur Pharmakotherapie und klinischen Toxikologie abrufen. Dies ermöglicht eine rasche und effiziente Beantwortung pharmakologischer und toxikologischer Fragestellungen. Das Medium Internet erlaubt dem Benutzer ein gezieltes, zeit- und ortsunabhängiges Abrufen der aktuellsten Daten.

Eine einheitliche und übersichtliche Darstellung der Informationen ermöglicht ein effizientes und einfaches Auffinden der gewünschten Daten.

Jede Aussage wird durch eine Verknüpfung mit der entsprechenden Literaturreferenz belegt. Dies ermöglicht dem Benutzer die Verifizierung aller Daten. Die Transparenz des Systems wird dadurch gesichert.

"Links" resp. die Verknüpfungen von Dokumenten untereinander dienen dazu, dem Anwender die Benutzung der Datenbank zu vereinfachen und schnell auf sachbezogene Daten in anderen Dokumenten oder Datenbanken zuzugreifen.

Die verschiedenen Suchkriterien nach Wirkstoffklasse, Spezies, Alter, Geschlecht, Verabreichungsart und therapeutische Einteilung ermöglichen dem Benutzer eine gezielte Suche nach Wirkstoffen innerhalb kürzester Zeit.

3. Material

3.1. Hardware

Workstations CliniPharm-Netzwerk

Workstation 1

Minitower mit AMD K6 450 MHz Prozessor, 256 MB RAM

Betriebssystem Windows 98

Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Workstation 2

Miditower mit Intel Pentium II 400 MHz Prozessor, 256 MB RAM

Betriebssystem Windows 98

Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Workstation 3 + 4

Desktop mit AMD K6 300 MHz Prozessor, 128 MB RAM

Betriebssystem Windows 98

Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Workstation 5

Desktop mit Intel Pentium III 1 GHz Prozessor, 512 MB RAM

Betriebssystem Windows 98

Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Workstation 6

Miditower mit Intel Pentium III 1 GHz Prozessor, 512 MB RAM

Betriebssystem Windows 98

Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Projektserver CliniPharm

- Tower mit Intel Pentium III 800 MHz Prozessor, 512 MB RAM
- Betriebssystem Novell Netware 5.1
- Netzwerkprotokoll: IPX

Webserver Institut/CliniPharm/CliniTox

- Tower mit Intel Pentium IV 1,7 GHz Prozessor, 512 MB RAM
- Betriebssystem Novell Netware 5.1 plus Netware Web Server
- Netzwerkprotokolle: IPX und TCP/IP

Netzwerkdrucker

- Tektronix Phaser 740 Plus
- Xerox DP N2125
- GCC Elite XL 808

3.2. Software

- Microsoft Office 97 für Windows, Deutsch
- Paradox für DOS 4.5
- Netscape Communicator 6.1
- Internet Explorer 5.1

3.3. Literaturdatenbanken

3.3.1. OVID

Ovid Technologies, Inc., New York.
Datenbank des Rechenzentrums Universität Zürich
Internetadresse: <http://www.ovid.com>

- | | |
|--|-------------|
| - EMBASE | 1980 - 2001 |
| - International Pharmaceutical Abstracts | 1970 - 2001 |
| - Medline | 1966 - 2001 |

3.3.2. PubMed

National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, USA
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

4. Methoden

4.1. Datenverarbeitung

4.1.1. Kriterien zur Auswahl der Wirkstoffe

Die ZNS-wirksamen Wirkstoffe wurden in drei Teilgruppen gegliedert. Diese Dissertation befasst sich mit den Substanzen, die für die Anästhesie und Euthanasie verwendet werden. Die Listen der zu erfassenden veterinärmedizinisch relevanten Wirkstoffe wurden anhand von Fachbüchern und Publikationen erstellt. Der Schwerpunkt wurde auf diejenigen Anästhetika gelegt, welche in der Praxis am häufigsten verwendet werden. Einzelne Stoffe werden nur aus historischen Gründen beschrieben. Nicht alle aufgeführten Wirkstoffe sind in der Schweiz auch als Tierarzneimittel registriert, dennoch werden sie wegen ihrer belegten therapeutischen Wirkung beschrieben.

4.1.2. Datenerhebung

Alle Daten wurden aus Publikationen oder Fachbüchern entnommen. Die Literatursuche wird durch Datenbanken im Internet vereinfacht und erleichtert; als sehr nützlich erwies sich vor allem die Ovid-Datenbank. Als weitere Informationsquelle wurde Pubmed verwendet.

Neben deutsch- und französischsprachigen Publikationen wurden vorwiegend englischsprachige Literaturquellen berücksichtigt.

Der Merck Index und die Internetseite "Chemfinder" (<http://www.chemfinder.com>) dienten vor allem dazu, Angaben zu chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen zu erhalten.

4.1.3. Extraktion und Evaluation der Daten

Bei den in dieser Arbeit verwendeten Daten wurde auf die veterinärmedizinische Relevanz und deren Reproduzierbarkeit geachtet.

Die Daten wurden nach folgenden Rubriken angeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Nebenwirkungen
- Überdosierung/Toxizität
- Interaktionen

Die einzelnen Rubriken wurden nochmals strukturiert, um das Auffinden von Informationen zu vereinfachen. Zu den Unterrubriken wurden die einzelnen Tierarten, Organsysteme oder Anwendungsarten verwendet.

4.1.4. Aufbau einer Literaturdatenbank

Zu jeder einzelnen Information wurde die entsprechende Literaturreferenz angegeben. Jede Referenz besitzt eine eigene Identitätsnummer, welche auf den entsprechenden Eintrag in der Literaturdatenbank verweist.

Daher muss beim Erstellen des Textes nicht die gesamte Referenz, sondern nur noch der Zahlencode angegeben werden.

Die Referenzen sind sowohl in den HTLM- als auch als Word-Dokumenten aufgeführt.

4.1.5. Eingabe der Daten in die Datei

Die überarbeiteten Daten wurden in die Textfelder der entsprechenden Rubriken der Wirkstoffdatenbank eingegeben. Dabei wurden spezielle Befehlssequenzen (Formatierungstags) verwendet, um beim Export der Daten (Word- oder HTML-Dokument) die gewünschte Formatierung (z.B. Überschrift, Fettschrift, Hyperlinks usw.) zu erhalten (Siehe Abbildung 3).

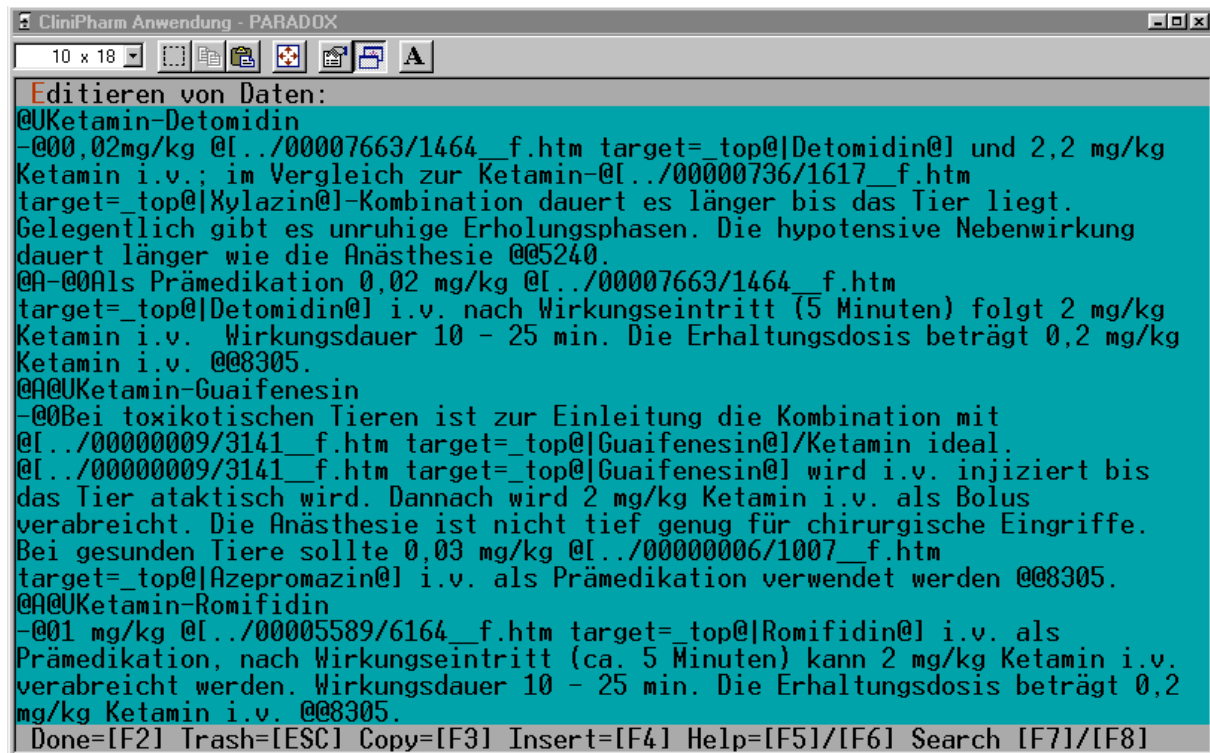


Abbildung 1

Beispiel, wie Daten eingegeben werden.

Bedeutung einiger Tags:

- @U: Untertitel; z.B. bei Dosierungsempfehlungen nach Tierarten
- @A: Erzeugt 0,5 Zeilen Abstand vor dem entsprechenden Absatz
- @1: Einzug um 0,5 cm
- @@8305: Nummercode einer Literaturreferenz

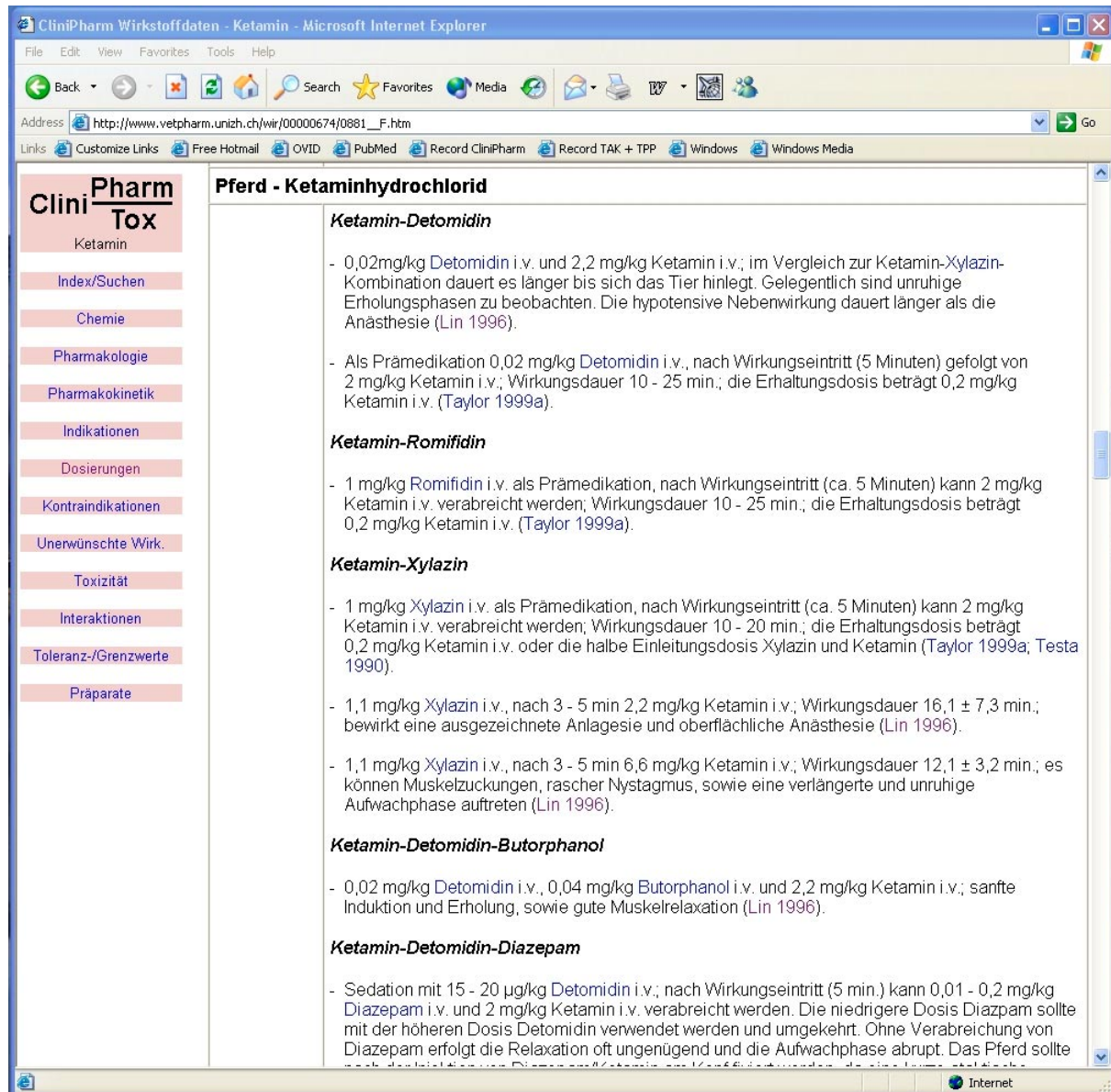


Abbildung 2

Der gleiche Text wie in Abbildung 1 dargestellt, nun als exportiertes HTML-Dokument, wie er mit einem Browser dargestellt wird. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

Abbildungen 3 und 4 zeigen, wie der Benutzer die vollständige Literaturreferenz mit der dazugehörigen Zusammenfassung einsehen kann, indem er die Referenz „Downie, 2000“ anwählt.

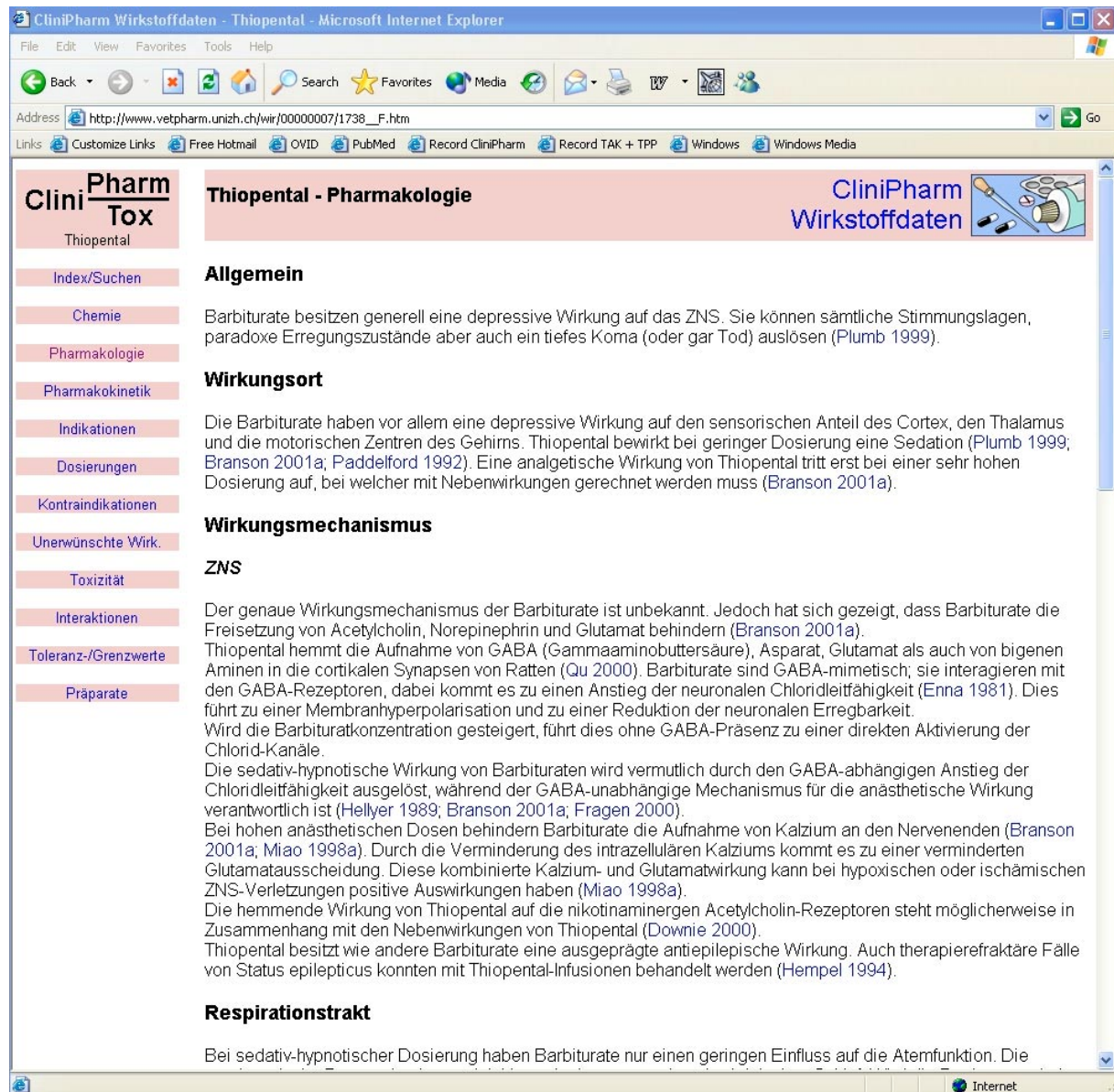


Abbildung 3

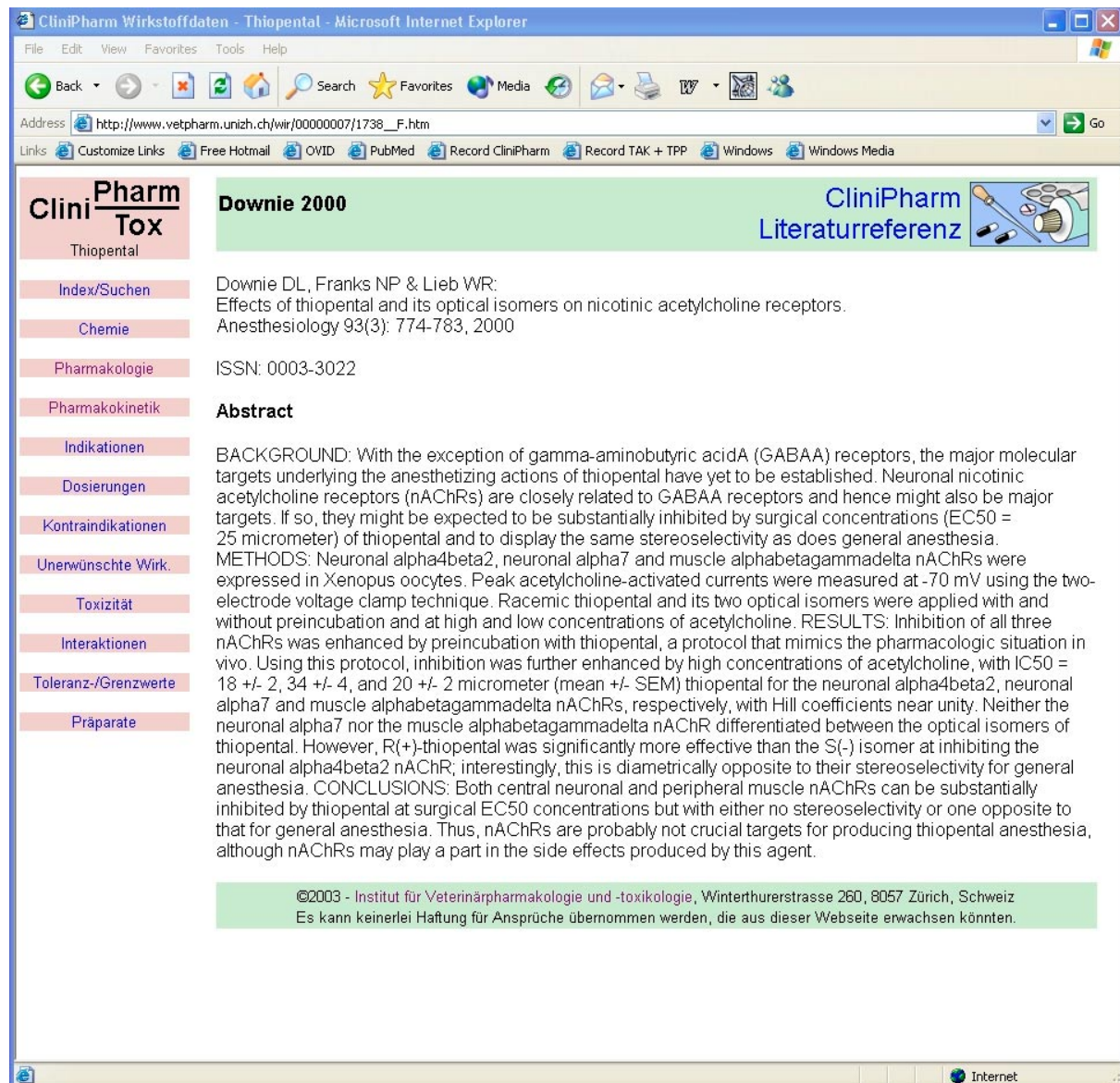


Abbildung 4

Der im Paradox erfasste Text kann auch in ein Word-Dokument exportiert werden.

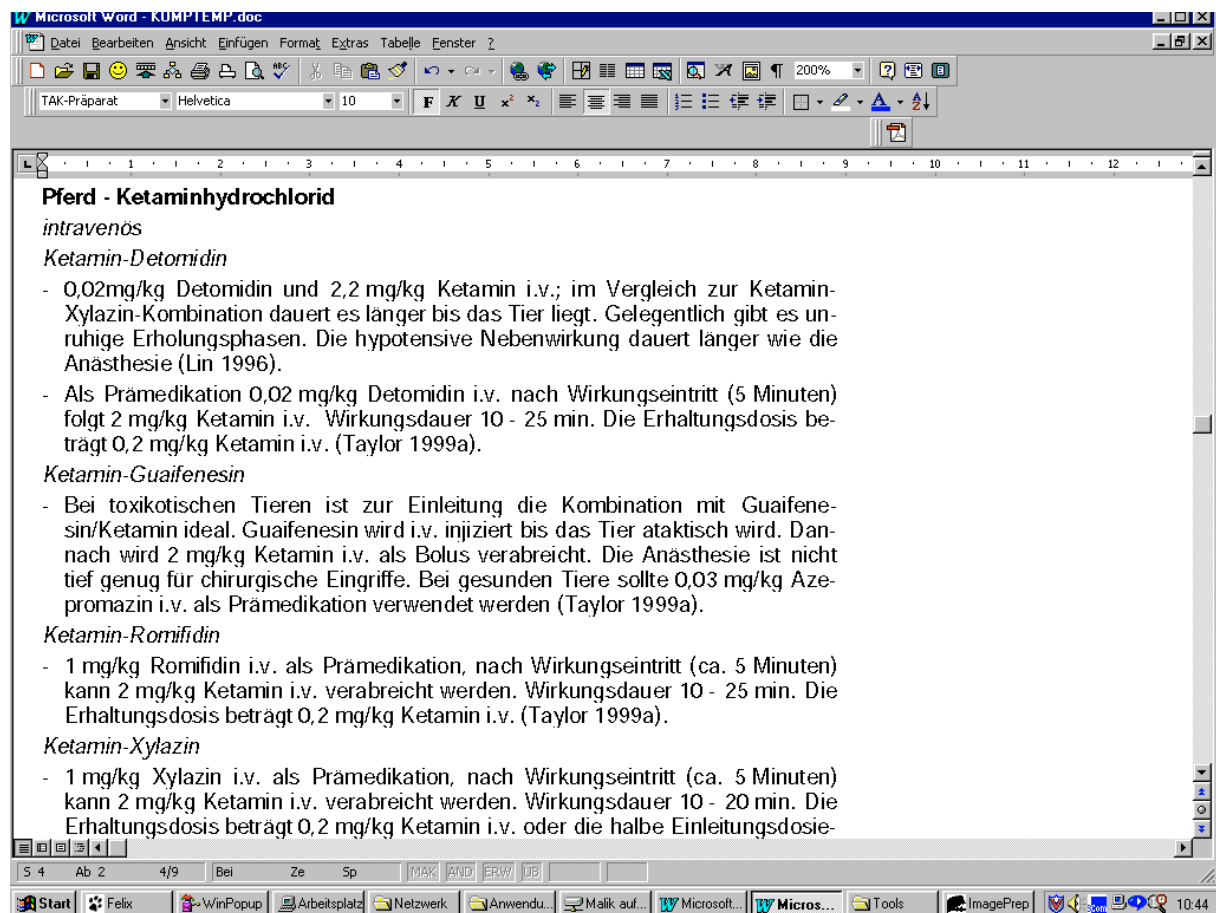
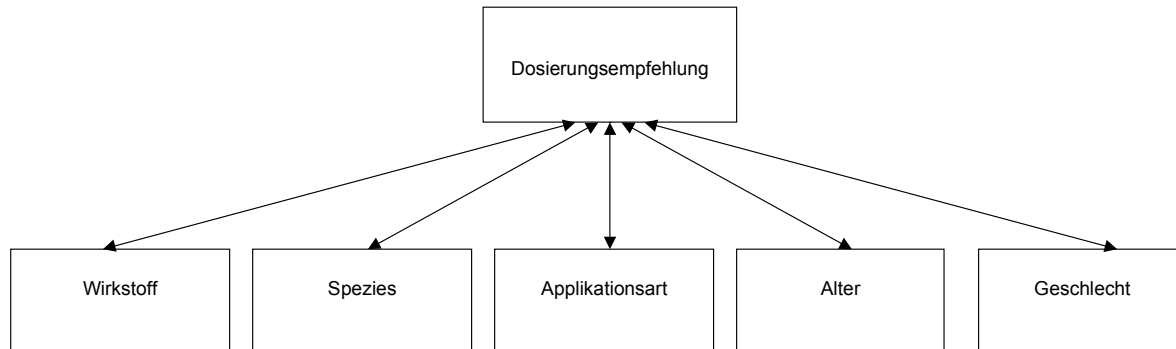


Abbildung 5

Word-Dokument über die Dosierungsempfehlung von Ketamin. Auch die Formatierungstags wurden entsprechend interpretiert.

4.1.6. Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsempfehlungen wurden anhand des Wirkstoffes, der Spezies, der Applikationsart, des Alters und des Geschlechts klassifiziert, was für die sogenannte multiparametrische Suche unabdingbar ist.



Darstellung 1

4.1.7. Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten

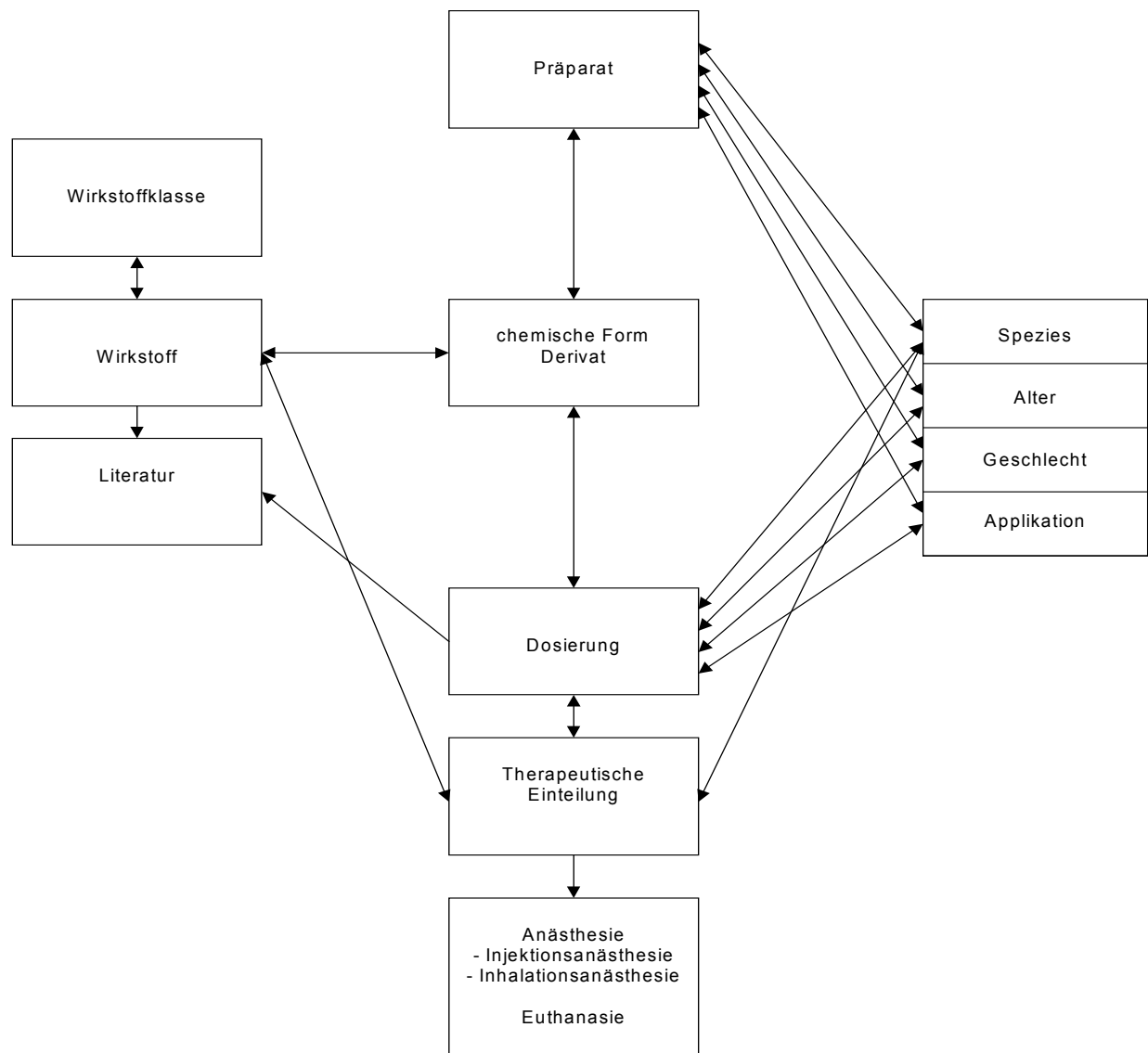
Die Wirkstoffe werden auch den jeweiligen therapeutischen Gruppen zugeordnet. Bei den ZNS-wirksamen Substanzen der vorliegenden Dissertation waren dies:

- Inhalationsanästhetika
- Injektionsanästhetika
- Mittel zur Euthanasie

4.1.8. Multiparametrische Suchfunktionen

Ein wichtiger Vorteil der CliniPharm-Datenbank im Internet gegenüber der Buchform ist die Möglichkeit, multiparametrisch zu suchen. Der Anwender kann nach einem oder mehreren Parametern (therapeutische Einteilung, Wirkstoffklasse oder Wirkstoffnamen, Spezies, Applikationsart, Alter oder Geschlecht) suchen. Dies erlaubt ein schnelles Auffinden einer spezifischen therapeutischen Substanz.

Übersicht Datenbank CliniPharm – Relationen der verschiedenen Datenbank-Dateien



Darstellung 2

5. Literaturteil

5.1. Zur Geschichte und Entwicklung der Anästhetika

Anästhesie leitet sich vom griechischen Adjektiv "*anaesthetos*" ab. *Anaesthetos* kommt von *an* = ohne und *Aesthesia* = Gefühl. Narkose leitet sich auch vom griechischen *narkosis* = durch Medikamente erzeugter Zustand von Bewusstlosigkeit oder Schläfrigkeit ab (Askitopoulou, 2000)

Die Anästhesie löst im Idealfall eine Immobilisation, Relaxation, Bewusstlosigkeit und Schmerzfreiheit aus. Die ersten Aufzeichnungen über die Verwendung einer Anästhesie stammen von Menschen. Dabei benutzte man Opium, Alkohol und sogar die Kompression der Carotiden. 1540 machte Palacelsus einen Versuch mit Ether bei Hühnern, wobei er eine anästhetische Wirkung beobachten konnte.

Keine weiteren Fortschritte erreichte man bis 1800. Sir Humphrey Davy vermutete nur, dass Stickstoff anästhetische Eigenschaften besitze.

1842 verwendete man erstmals Ether bei Menschen, 1847 wurde erstmals Chloroform als Anästhetikum bei Tieren benutzt (Thurmon, 1996).

Die Muttersubstanz für Barbiturate, die Barbitursäure, wurde 1867 erstmals synthetisiert. Barbitol wurde 1903 hergestellt und war das erste klinisch eingesetzte Barbiturat. (Paddelfort, 1992). 1930 wurde Pentobarbital und 1934 Thiopental entwickelt. Wegen der unruhigen und verlängerten Erholung war jedoch die Anwendung von Anästhetika bei Grosstieren noch nicht praktikabel. Dies änderte sich auch mit der Einführung der Sedativa nicht.

Die Benutzung von Anästhetika bei Wiederkäuern wurde durch die Entwicklung von fluorinierten Kohlenwasserstoffen praxistauglicher (Thurmon, 1996).

Halothan wurde 1951 synthetisiert und 1956 erstmals beim Menschen eingesetzt. 1958 folgte Methoxyfluran 1958, welches 1959 beim Menschen verwendet wurde (Paddelfort, 1992)

5.2. Einteilung der Anästhetika in verschiedene Klassen

Die Anästhetika können anhand ihrer Wirkmechanismen in verschiedene Klassen eingeteilt werden:

Anästhetika	Freinamen
Injektionsanästhetika - nicht dissoziativ	<div>Barbiturate</div> <ul style="list-style-type: none">- Pentobarbital- Phenobarbital (nicht in dieser Arbeit)- Methohexital- Secobarbital- Hexobarbital- Narcobarbital- Methitural- Thiopental- Thiamylal <div>Nichtbarbiturate</div> <ul style="list-style-type: none">- Propofol- Alphaxalon- Alphadolon- Chloralose- Propanidid- Metomidat- Etomidat- Embutramid- Urethan
Injektionsanästhetika - dissoziativ	<div>Phenzyclidinderivate</div> <ul style="list-style-type: none">- Phenzyclidin- Ketamin- Tiletamin
Inhalationsanästhetika	<div>Ether</div> <ul style="list-style-type: none">- Isofluran- Methoxyfluran- Enfluran- Desfluran- Sevofluran- Diethylether <div>Halogenierte Kohlenwasserstoffe</div> <ul style="list-style-type: none">- Halothan <div>Anorganische Gase</div> <ul style="list-style-type: none">- Lachgas

5.3. Vergleichende Betrachtung zu den verschiedenen Anästhetika

5.3.1. Wirkmechanismen und Wirkorte der Anästhetika

5.3.1.1. Einleitung

Obwohl seit mehreren Jahren intensiv an den Wirkmechanismen der Anästhetika geforscht wird, sind die genauen Vorgänge noch weitgehend unbekannt (Koblin, 2000).

5.3.1.2. Die verschiedenen Wirkstoffgruppen

Inhalationsanästhetika

Alle modernen Inhalationsnarkotika reduzieren die myoneuronale Übermittlung und erhöhen den paralytischen Effekt von intravenös verabreichten Muskelrelaxantien (Eger, 1998). Ihr Einfluss sollte generell als ein Resultat von verschiedenen Wirkungsweisen gesehen werden (Steffey, 1994). Es ist unbekannt, wie Inhalationsanästhetika auf makroskopischer, mikroskopischer und molekularer Ebene wirken. Die wohl wichtigste Wirkungsweise der Inhalationsanästhetika ist die Beeinflussung der neuronalen Membran (Koblin, 2000).

Inhalationsanästhetika stören die neuronale Übertragung in vielen ZNS-Arealen. Es ist ungewiss, ob sie die exzitatorischen oder inhibitorischen Transmissionen verstärken oder vermindern. Sowohl post- als auch präsynaptische Wirkungsweisen wurden gefunden. Inhalationsanästhetika scheinen direkt mit der Plasmamembran zu interagieren. Doch ist auch eine indirekte Wirkung durch Botenstoffen möglich. Auch die Korrelation zwischen Lipidlöslichkeit und anästhetischer Potenz lässt auf eine hydrophobe oder beidseitige Wirkungsweise zurückschließen. Anästhetika binden sowohl an den Membranlipiden als auch an den -proteinen. Noch ist unbekannt, welcher von den beiden Mechanismen anästhetisch wirksam ist. Auch wird die Wirkung von Inhalationsanästhetika auf die Membranproteine unterschiedlich beschrieben. Sowohl direkte als auch indirekte Mechanismen werden zur Unterbrechung des Ionenflusses in Betracht gezogen (Koblin, 2000).

Andere Studien zeigten, dass molekulare Veränderungen stattfinden, wenn Gasmoleküle in die Lipidschicht eindringen. Demzufolge sollen Anästhetika die Mobilität der Membrankomponenten steigern. Es bestehen jedoch verschiedene Inkompatibilitäten mit dieser Theorie (Koblin, 2000).

Barbiturate

Der genaue Wirkmechanismus der Barbiturate auf das ZNS ist weitgehend unbekannt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Barbiturate die Freisetzung von Acetylcholin, Norepinephrin und Glutamat behindern (Branson, 1995).

Barbiturate sind GABA-mimetisch, indem sie mit den GABA-Rezeptoren interagieren. Dadurch steigt der Chloridstrom durch Zellmembran der Neuronen an (Enna, 1981; Ito, 1998). Dies führt zu einer Membranhypervolarisation und somit zu einer Reduktion der neuronalen Erregbarkeit.

Wird die Barbituratkonzentration gesteigert, können die Chlorid-Kanäle direkt, d.h. ohne GABA-Präsenz, aktiviert werden.

Vermutlich ist der GABA-abhängige Anstieg der Chloridleitfähigkeit sedativ-hypnotisch wirksam, während der GABA-unabhängige Anstieg der Chloridleitfähigkeit eine anästhetische Wirkung aufweist (Hellyer, 1989; Branson, 1995; Fragen, 2000).

Nicht-Barbiturate

- Propofol

Propofol ist ein kurzwirkendes Hypnotikum, welches keine chemische Verwandtschaft zu anderen bekannten Anästhetika hat. Sein genauer Wirkmechanismus ist unbekannt (Plumb, 1999).

Propofol verstärkt die Wirkung von GABA an den inhibitorischen Neurotransmittern (Thurmon, 1996; Branson, 1995). Wenn klinisch relevante Konzentrationen injiziert werden, ruft Propofol einen Chlorid-Fluss in die zentralen Neurone hervor und aktiviert so den GABA-Rezeptor-Chlorid-Ionophoren-Komplex (Short, 1999; Reves, 2000)

- Etomidat

Der Wirkungsmechanismus von Etomidat ist nicht vollständig geklärt (Pablo, 1999). Primär ist Etomidat hypnotisch wirksam (Reves, 2000). Es übt seine Wirkung teilweise über einen GABA-ergen Mechanismus aus. Etomidat erhöht die Verfügbarkeit der GABA-Rezeptoren (Pablo, 1999). Es steigert indirekt die GABA-bedingten Chloridströme und bei höherer Dosierung werden die Chloridströme GABA-unabhängig ausgelöst (Moody, 1998). Etomidat unterdrückt die Aktivität der neuronalen Kaliumkanäle (Friederich, 1997).

Phencyclidinderivate

Phencyclidinderivate bewirken eine Dissoziation zwischen dem thalamischen und limbischen System (Martyn, 1987).

Das unter Monoanästhesie auftretende typische Phänomen der dissoziativen Anästhesie ist ein vom gewohnten Bild der Narkose abweichender eigentümlicher Zustand, der als ein unvollständiger Bewusstseinsverlust mit fehlender Assoziations- und Kooperationsfähigkeit bezeichnet werden kann (Adams, 1997).

5.3.2. Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften der Anästhetika

Der Wirkungseintritt der meisten Anästhetika erfolgt relativ rasch. Bei den Barbituraten kann zwischen lang- (z.B. Phenobarbital), intermediär- (z.B. Amobarbital), kurz- (z.B. Pentobarbital, Secobarbital) und ultrakurzwirkenden (z.B. Thiamylal, Thiopental, Hexobarbital) Barbituraten unterschieden werden.

In dieser Dissertation wurden nur die kurz- und ultrakurzwirkenden Barbiturate behandelt.

Bei den Anästhetika ist vor allem deren Anwendungsmöglichkeit von Bedeutung. Hierbei wird unterschieden, ob das Medikament per inhalationem, intravenös, intramuskulär, subkutan, intraperitoneal oder per oral verabreicht werden kann.

5.3.3. Anwendungsgebiet der Anästhetika

Eine gute Narkose hat mindestens drei Ziele: das Ausschalten von Schmerz (Analgesie), die Entspannung der Muskeln (Relaxation) und die Beruhigung (Sedierung) bzw. die Angst zu nehmen (Anxiolyse)

Kein Narkosemittel erfüllt alle drei Aufgaben der Anästhesie gleichermaßen gut und ist außerdem noch entsprechend steuerbar. Deshalb werden heute meist mehrere Narkosemittel gleichzeitig verwendet (Kombinationsanästhesie). Dabei ist von jedem nur eine kleinere Menge nötig. Somit wird auch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert (Thurmon, 1996).

Einzelne Anästhetika können überdosiert zur Euthanasie von Tieren verwendet werden (Thurmon, 1996).

5.3.4. Unerwünschte Wirkungen von Anästhetika

Apnoe

Apnoe ist sowohl bei einer Injektion von Ketamin, Barbituraten, Propofol, usw. als auch bei einer Inhalationsanästhesie (z.B. mit Halothan) möglich (Carroll, 1996; Fecknell, 1994; Short, 1999; Plumb, 1999).

Hypotension

Halothan wirkt stark depressiv auf Herz und Kreislauf. Die Hypotension ist dosisabhängig. Der totale periphere Gefäßwiderstand verändert sich nur geringfügig; folglich scheint der Gefäßwiderstand nicht der wichtigste Grund für die Hypotension zu sein. Die Verminderung des Herzauswurfes ist durch das verminderte Schlagvolumen bedingt. Diese entsteht durch eine direkte Myokardwirkung des Wirkstoffes (Steffey, 1995). Die durch Halothan induzierte Hypotension kann durch Volumenersatz und Dobutamin behandelt werden (Plumb, 1999).

Lange Aufwachphase

Einer der grössten Nachteile von Barbituraten ist die lange Aufwachphase des Patienten. Dies ist vor allem eine Folge der verlangsamten hepatischen Clearance. Der Medikamentenspiegel wird primär durch eine Umverteilung im Körper gesenkt. Bei zu hoher Infusionsrate verändert sich sowohl die Kinetik von Barbituraten als auch deren Menge an aktiven Metaboliten im Blut (Fecknell, 1994).

Anaphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen sind bei Propofol, Barbituraten und Halothan beschrieben worden (Keith, 1992; Plumb 1999; Moon, 1996).

Die Nebenwirkungen der gebräuchlichsten Anästhetika sind in Tabelle 1 dargestellt

Halothan	<ul style="list-style-type: none"> - Atemdepression - Hypotension - reduzierte Gewebsdurchblutung - cerebrale Vasodilatation - Leberschädigung - maligne Hyperthermie - postanästhetische Myopathie
Isofluran	<ul style="list-style-type: none"> - Atemdepression - Hypotension - reduzierte Nierenfunktion - maligne Hyperthermie - postanästhetische epileptiforme Anfälle - cerebrale Vasodilatation
Enfluran	<ul style="list-style-type: none"> - Krampfanfälle - Myokarddepression und Hypotension - Atemdepression - Niereninsuffizienz - verminderte Leberfunktion - postanästhetische epileptiforme Anfälle
Desfluran	<ul style="list-style-type: none"> - dosisabhängige ZNS-Depression - irritierende Wirkung auf die Atemwege - maligne Hyperthermie - Bildung von CO
Methoxyfluran	<ul style="list-style-type: none"> - nephrotoxische Wirkung - hepatotoxische Wirkung - reduzierter arterieller Blutdruck und Herzauswurf
Ether	<ul style="list-style-type: none"> - wirkt irritierend auf die Mukosa der Lungenäste - verminderte Nierenfunktion - verminderte Leberfunktion - Uterusatonie - Blutzuckerspiegel steigt an - metabolische Azidose - Erbrechen/Übelkeit - hochgradig explosiv
Thiopental/Thiamylal	<ul style="list-style-type: none"> - lange Aufwachdauer - Arrhythmien - Larynxspasmen und Apnoe - Anaphylaktoide Reaktionen - Exzitationen bei der Narkoseeinleitung - Thrombophlebitis und Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle

Pentobarbital	<ul style="list-style-type: none"> - Apnoe - schwere kardiovaskuläre Depression - verlängerte Aufwachphase - unruhige Aufwachphase - Veränderung des Blutstatus - postanästhetische Vorderhandlahmheit
Propofol	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen an der Injektionsstelle - Zyanose, Hypoventilation oder Apnoe - Paddelbewegungen, Opisthotonus, myoklonische Krämpfe in Gesicht und Beinen, Vokalisation oder gar ein Grand Mal - Anaphylaxie
Etomidat	<ul style="list-style-type: none"> - adrenale Suppression - Hämolyse - unruhige Einleitungsphase - Apnoe - Myoklonie - Erbrechen
Ketamin	<ul style="list-style-type: none"> - atemdepressive Wirkung, Hypoxämie, Hyperkapnie, Apnoe und Bronchodilatation - Hypothermie - Traumreaktionen - spastische Muskelkrämpfe - Epilepsie - Injektionsschmerz - Erbrechen

Tabelle 1

5.3.5. Toxizität/Überdosierung der Anästhetika

Einen Überblick über die Toxizitätsdaten der verschiedenen Anästhetika bietet Tabelle 2. Die systemischen Nebenwirkungen sind nicht erwähnt.

In der Tabelle sind Informationen über die LD₅₀ und die toxischen Symptome bei Pferden (P), Hunden (H), Katzen (Kt), Kaninchen (K), Ratten (R) und Mäusen (M) zu finden. Ausserdem wird der therapeutische Index angegeben.

Anästhetikum	akute Tox. LD ₅₀ resp. apnoeische Konz.	Symptome	Therapeutischer Index
Halothan	2,37% (P)	<ul style="list-style-type: none"> - Apnoe - Hepatopathie 	
Isofluran	3,23% (P)	<ul style="list-style-type: none"> - Apnoe 	
Ketamin	224 ± 4 mg/kg i.p. (M) 229 ± 5 mg/kg i.p. (R)	<ul style="list-style-type: none"> - Apnoe 	

Pentobarbital	85 mg/kg p.o (H) 40 – 60 mg/kg i.v. (H) 472 mg/kg i.v. (Ktz)	- Atemstillstand - Herzstillstand	
Etomidat	29,5 mg/kg i.v. (M) 14,8 - 24,3 mg/kg i.v. (R)	- Apnoe - Hämolyse - Bradykardie	16 (H) 26,4 (R)
Chloralose	400 - 600 mg/kg i.v. (H) 400 - 600 mg/kg i.v. (Ktz) 400 - 600 mg/kg i.v. (R)	- Krämpfe	
Urethan	2,0 mg/kg i.v. (K)	- Karzinogenität	

Tabelle 2

5.3.6. Interaktionen der Anästhetika

Anästhetika können auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene mit anderen Wirkstoffen interagieren. Im folgenden werden die wichtigsten synergistischen und antagonistischen Interaktionen am Beispiel von Halothan aufgeführt.

Aminoglykoside

Systemische Aminoglykoside sollten vorsichtig mit halogenierten Anästhetika kombiniert werden, weil eine additive neuromuskuläre Hemmung auftreten kann (Plumb, 1999).

Diazepam

Halothan vermindert die Plasmaproteinbindung von Diazepam. Dies kann zu einem raschen Anstieg von freiem Diazepam führen (Naguib, 1997).

Lachgas

Werden Lachgas, Halothan und Sauerstoff kombiniert verabreicht, hat dies einen positiven Effekt auf das Herz-Kreislauf-System (Naguib, 1997). Es wird diskutiert, dass Halothan in dosisabhängiger Weise den analgetischen Effekt von Lachgas antagonisiert (Vuyk, 1997). Eine Konzentration von Lachgas beim Pferd über 25% ist nicht sinnvoll, da der Halothanverbrauch nicht vermindert wird und der Patient zusätzlich hypoxisch wird (Testa, 1990).

Ketamin

Beim Pferd zeigt sich, dass eine Plasmakonzentration von Ketamin von weniger als 1,0 µg/ml die MAC von Halothan reduziert und eine positive hämodynamische Wirkung hat. Der von Ketamin induzierte Anstieg der Herzkontraktilität wird gewöhnlich als indirekter Effekt (sympathikomimetischer Effekt) angenommen, zusätzlich wird auch ein direkter Effekt durch Anstieg des myokardialen Zellkalziumeinstromes diskutiert (Muir, 1992).

Thiopental

Die Serumkonzentration von Thiopental ist bei der Anwendungen mit Halothan in der frühen Verteilungsphase verdoppelt. Erklärt wird dies mit dem verminderten zentralen

Verteilungsvolumen und der reduzierten Verteilungshalbwertszeit von Thiopental (Naguib, 1997).

Pentobarbital

Die Anwendung von Pentobarbital führt bei Labortieren zu einem beschleunigtem Halothanmetabolismus (de Groot, 1992).

6. Resultate

6.1. Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Auf der Homepage des Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich (<http://www.vetpharm.unizh.ch>) sind Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie abrufbar. Unter der Überschrift CliniPharm/CliniTox kann auf die verschiedenen Teilbereiche zugegriffen werden. Durch Anwählen der Wirkstoffe wird ein Datenfenster mit verschiedenen Suchmöglichkeiten eingeblendet. Es gibt verschiedene Listen und Suchfunktionen, wie z.B. „Wirkstoffnamen suchen“, „Wirkstoffliste alphabetisch“, „Toleranz- und Grenzwerte“, „neue Wirkstoffe“ im Tierarzneimittelkompendium und die „Liste der Wirkstoffklassen“.

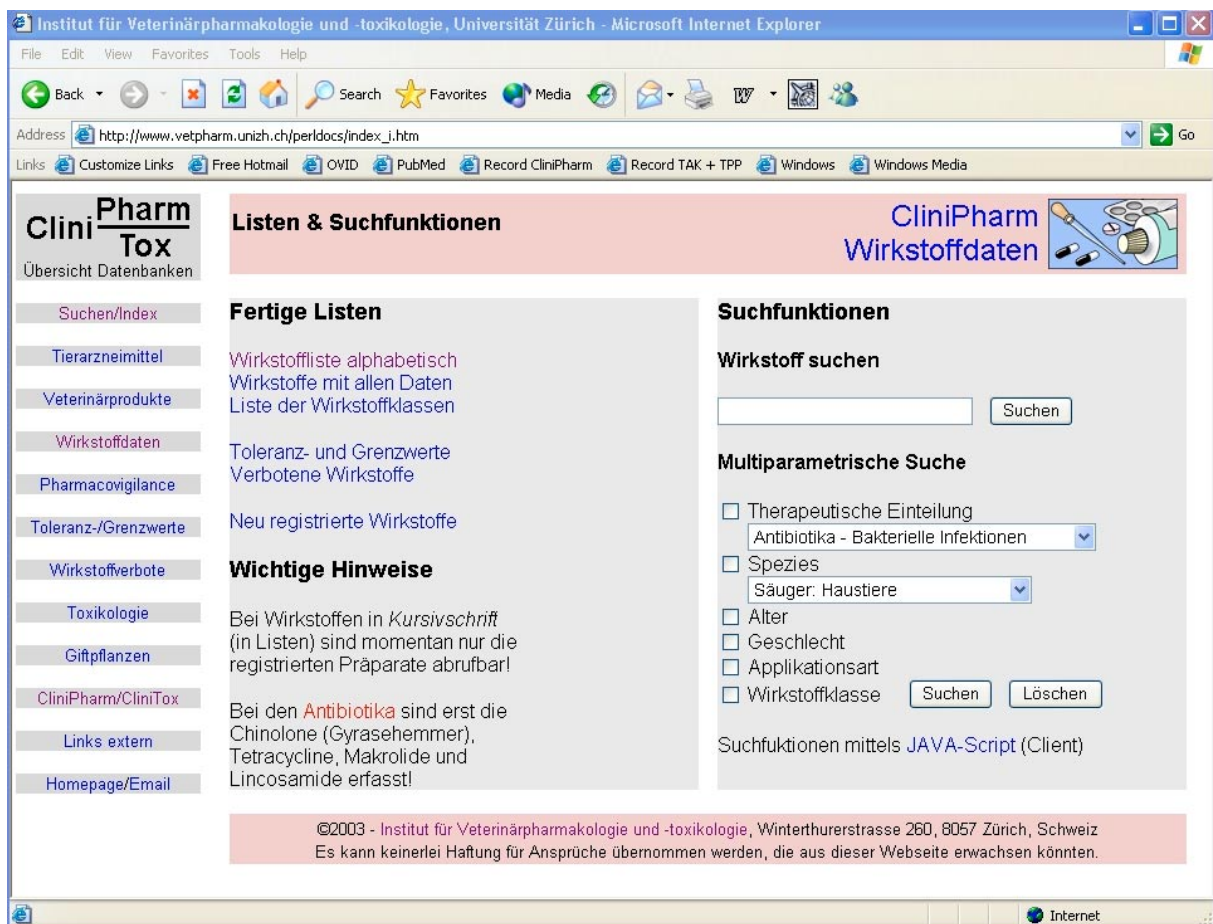


Abbildung 5
Einstiegsseite der Wirkstoffdatenbank

6.1.1. Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Mit dem Anklicken von *Wirkstoffnamen* wird im Datenfeld ein Eingabefeld sichtbar, in dem der Name oder Teile davon eingegeben werden kann. Besitzt ein Wirkstoff mehrere Namen so kann dieser unter sämtlichen Namen gesucht werden (z.B. Halan für Halothan).

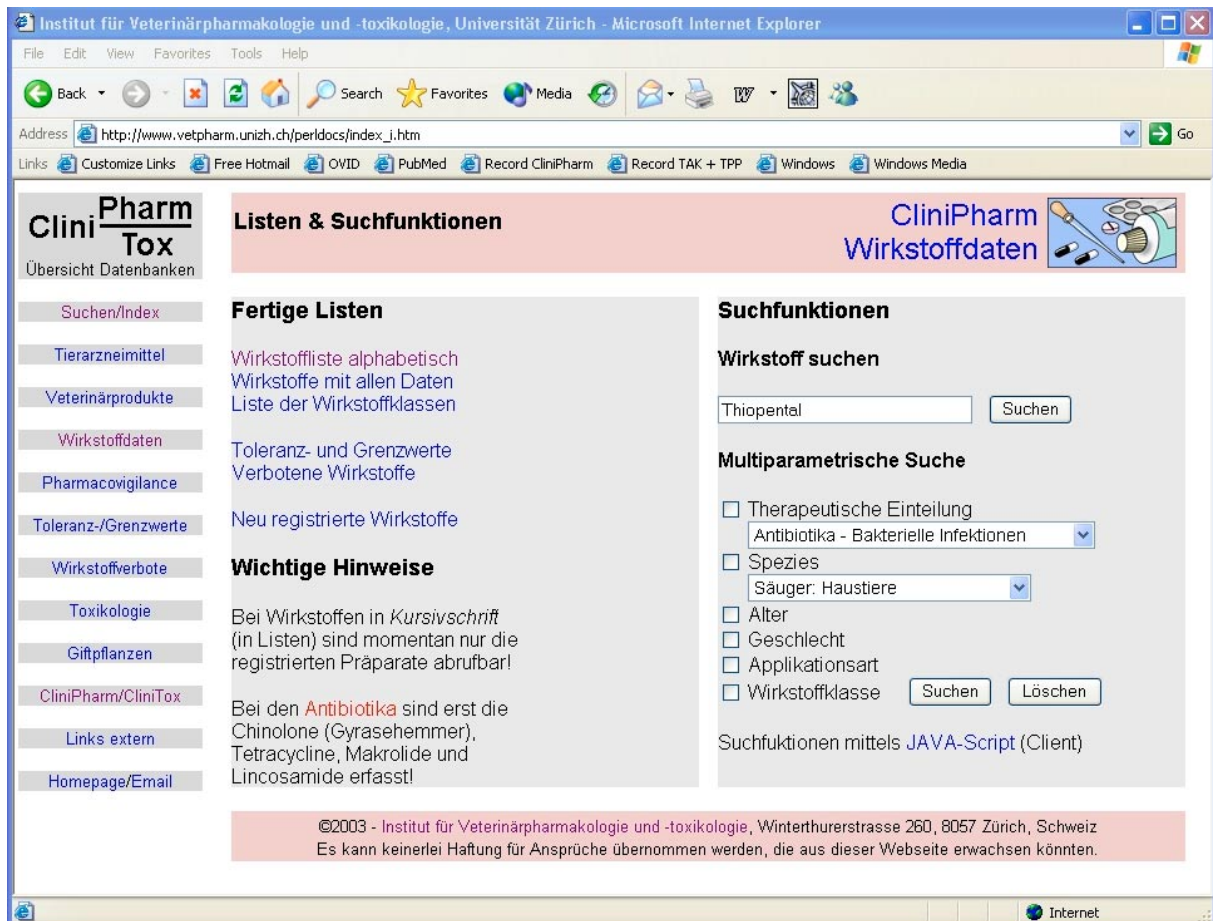


Abbildung 6
Internetseite mit Suchmöglichkeit anhand des Wirkstoffnamens

6.1.2. Suche mittels vorgegebener Wirkstoffliste

Nach der Anwahl der *Wirkstoffliste alphabetisch* kann im Datenfeld die Liste sämtlicher Wirkstoffe oder Listen nach Anfangsbuchstaben ausgewählt werden.

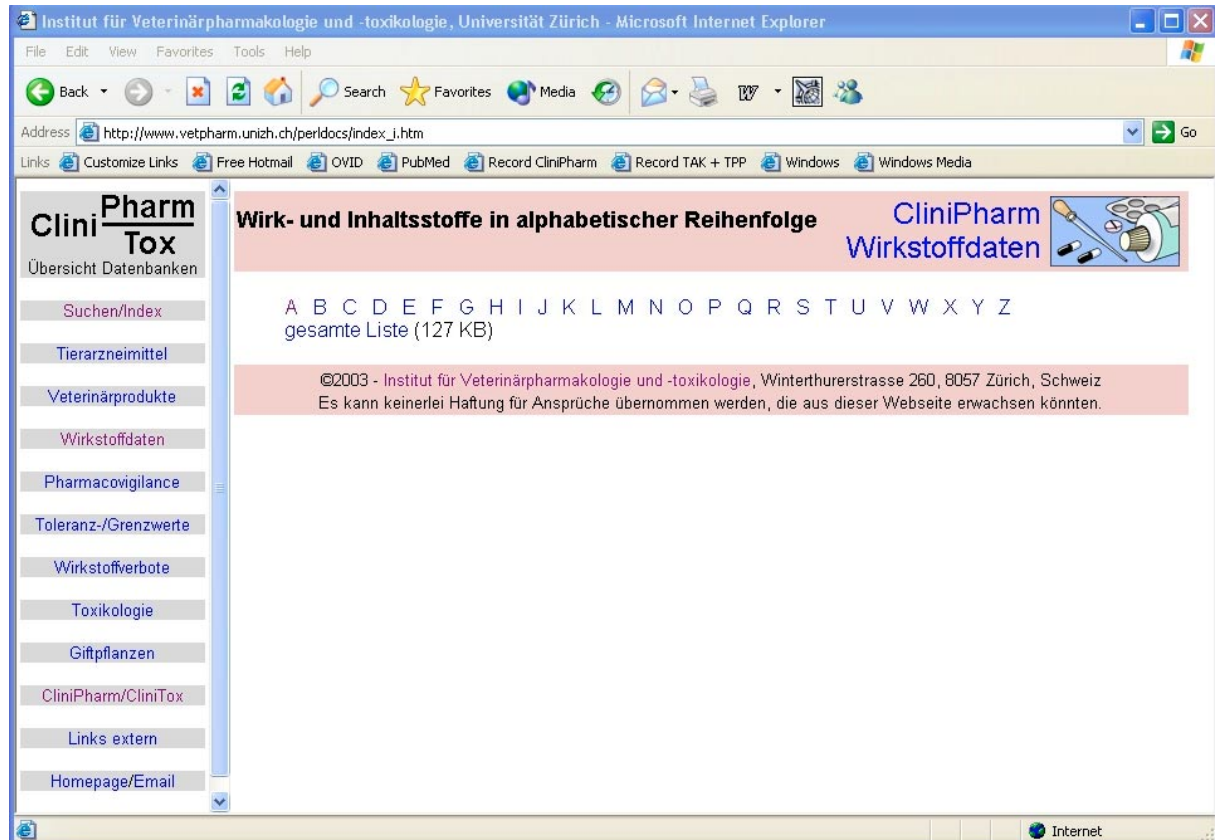


Abbildung 7
Internetseite mit Suchmöglichkeit nach alphabetischer Wirkstoffliste

6.1.3. Suche mittels Wirkstoffklasse

Bei bekannter Wirkstoffklasse kann die Suche mit dem Link *Liste der Wirkstoffklassen* erfolgen. Der Anwender erhält dann eine Liste aller Wirkstoffe, welche dieser Wirkstoffklasse angehören.

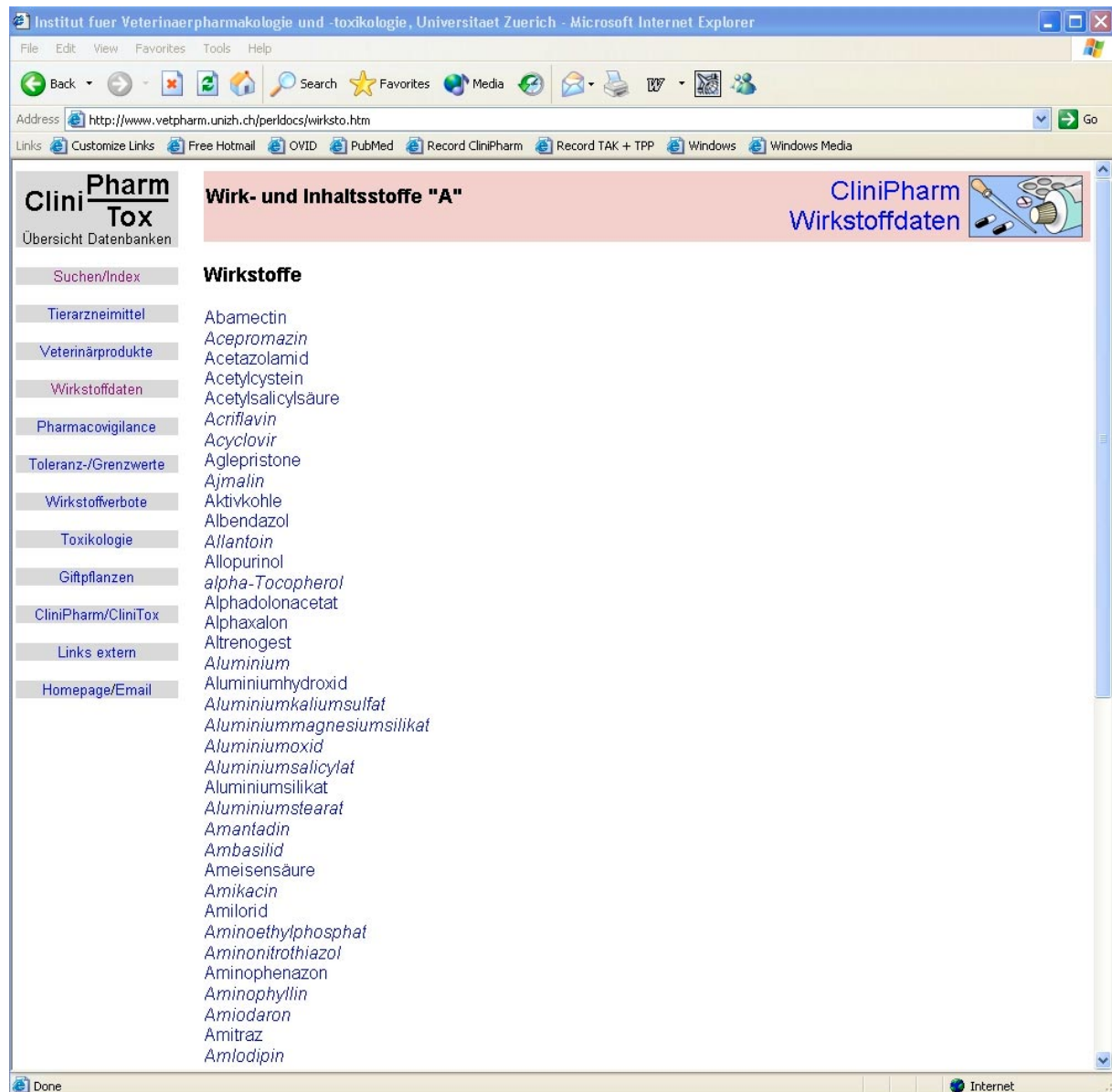


Abbildung 8
Internetseite mit Suchmöglichkeit nach Wirkstoffklassen

6.1.4. Multiparametrische Suche

Es kann nach verschiedenen Kriterien multiparametrisch gesucht werden:

1. Therapeutische Einteilung
2. Wirkstoffklasse
3. Spezies
4. Alter
5. Geschlecht
6. Applikationsart

6.1.4.1. Therapeutische Einteilung

Für die Anästhetika wurden folgende therapeutische Gruppen ausgewählt:

- Inhalationsanästhetika
- Injektionsanästhetika
- Euthanasie

6.1.4.2. Wirkstoffklasse

Nach folgenden Wirkstoffklassen kann gesucht werden:

Anorganisches Gas	- Lachgas
Barbiturate	- Pentobarbital
	- Hexobarbital
	- Methitural
	- Methohexital
	- Narcobarbital
	- Secobarbital
	- Thiopental
	- Thiamylal
Benzenderivate	- Propanidid
Butanamidderivate	- Embutramid
Carbamate	- Propofol
	- Urethan
Chlor und Chlorverbindungen	- Chloralose

Ether	<ul style="list-style-type: none">- Isofluran- Methoxyfluran- Enfluran- Desfluran- Sevofluran- Diethylether
Imidazolderivate	<ul style="list-style-type: none">- Metomidat- Etomidat
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	<ul style="list-style-type: none">- Halothan
Phenzyclidinderivate	<ul style="list-style-type: none">- Phenzyclidin- Ketamin- Tiletamin
Steroide und Stilbene	<ul style="list-style-type: none">- Alphaxalon- Alphadolon

6.1.4.3. Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann bei dieser Dissertation auf bestimmte Tierarten eingeschränkt werden:

- Hund
- Katze
- Pferd
- Rind
- Schaf
- Ziege
- Schwein

6.1.3.4. Alter

Bei den Anästhetika kann beim Alter des Tieres zwischen einem ausgewachsenen Tier oder einem Jungtier unterschieden werden.

6.1.3.5. Geschlecht

Beim Geschlecht kann nach weiblichen oder männlichen Tieren gesucht werden. Dies ist bei Anästhetika ohne Bedeutung, aber bei anderen Wirkstoffen (z.B. Geschlechtshormonen) von Nutzen.

6.1.3.6. Applikationsart

Bei den Anästhetika kann die Applikationsart wie folgt ausgewählt werden:

- per inhalationem
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan usw.

6.1.4. Resultat der Suche

Nachdem die entsprechenden Kriterien ausgewählt worden sind, erscheint eine Liste mit Wirkstoffen, die dieselben erfüllen. Nach dem Anklicken des Wirkstoffnamens erscheinen die verschiedenen Rubriken der betreffenden Substanz in der Navigationsleiste. Dort kann die gewünschte Information abgerufen werden, wie z.B. chemische Eigenschaften, Pharmakologie, Pharmakokinetik usw.

Es werden zu folgenden Anästhetika Informationen angeboten:

Alphadolon, Alphaxalon, Chloralose, Desfluran, Diethylether, Embutramid, Enfluran, Etomidat, Halothan, Hexobarbital, Isofluran, Ketamin, Lachgas, Methitural, Methohexital, Methoxyfluran, Metomidat, Narcobarbital, Pentobarbital, Phenzyclidin, Propanidid, Propofol, Secobarbital, Sevofluran, Thiamylal, Thiopental, Tiletamin und Urethan.

6.1.5. Anwendungsbeispiel

Beispiel 1

Fragestellung:

Ein Tierarzt hat sich vor kurzem ein Inhalationsgerät gekauft. Um bei einer gesunden Katze eine Inhalationsanästhesie durchzuführen, möchte er die genaue Dosierung von Halothan verifizieren.

Anwendung:

Nach dem Anwählen dem Homepage "WWW.VETPHARM.UNIZH.CH", kann der Anwender *Wirkstoffe* anklicken. Darauf folgt in der Wirkstoffdatenbank eine Auswahlliste. Wählt der Anwender den Link *Wirkstoffnamen suchen*, erscheint ein neues Fenster. Hier kann man den gewünschten Wirkstoffnamen mit oder ohne Sonderzeichen eingeben. Auch sind Abkürzungen, Leerzeichen und Bindestriche erlaubt. Falls nur der Anfangsbuchstabe eines Wirkstoffes bekannt ist, kann der Benutzer *Wirkstoffliste alphabetisch* anwählen.

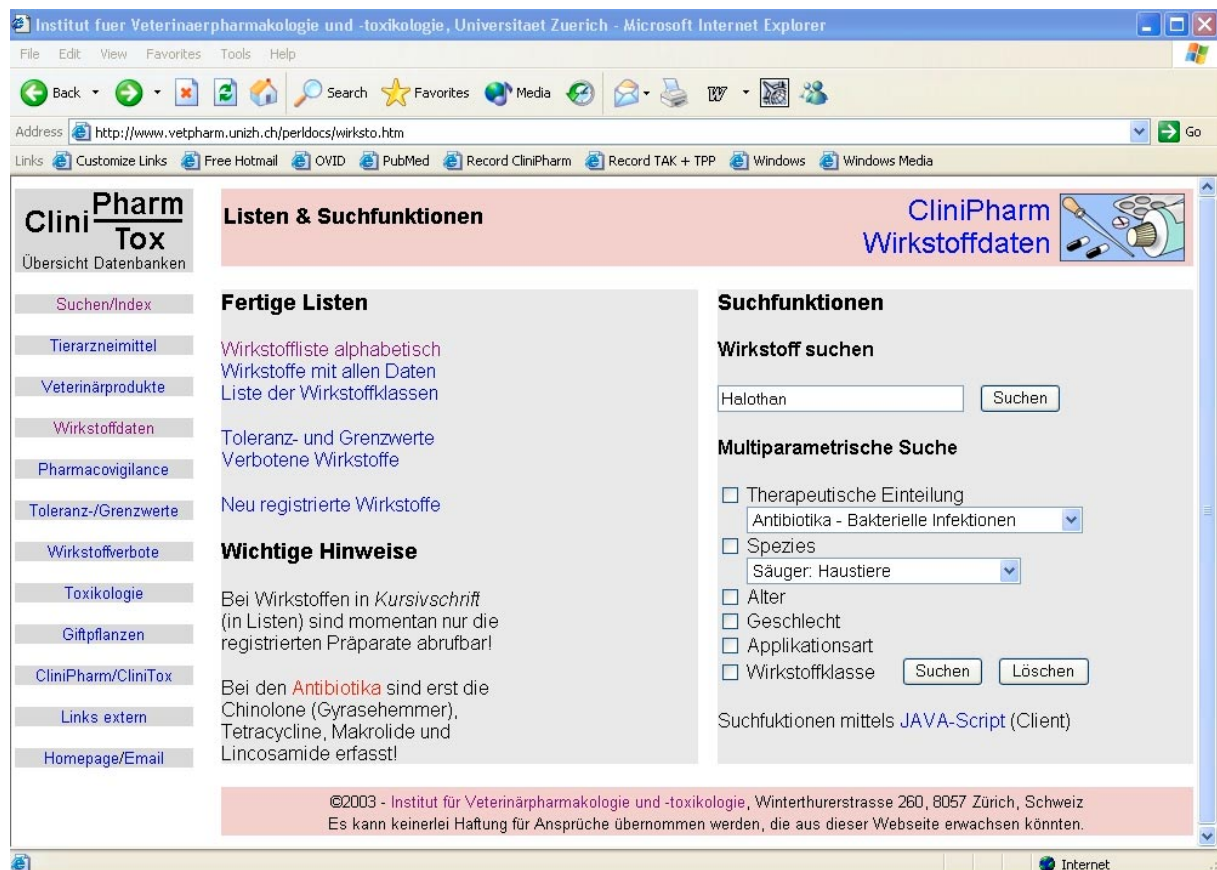


Abbildung 9
Suchen nach Wirkstoffnamen/-klasse

Wenn der Anwender mit *Suchen* seine Eingabe bestätigt, erscheint eine Liste von möglichen Wirkstoffen. Bei der Auswahl einer Substanz wird direkt die Chemie des entsprechenden Wirkstoffes aufgezeigt, die übrigen Rubriken sind via Navigationsleiste abrufbar.

CliniPharm Wirkstoffdaten - Halothan - Chemie

Halothan - Chemie

Wirkstoffklasse: Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Synonyme: 1,1,1-Trifluoro-2,2-Chlorobromoethan; 1,1,1-Trifluoro-2-Chloro-2-Bromoethan; 1,1,1-Trifluoro-2-Bromo-2-Chloroethan; 1-Bromo-1-Chloro-2,2,2-Trifluoroethan; 2,2,2-Trifluoro-1-Chloro-1-Bromoethan; 2-Bromo-2-Chloro-1,1,1-Trifluoro-Ethan; Anestan; Bromochlorotrifluoroethan; Chalothan; FC-123B1; Fluktan; Fluorotan; Fluothan; Freon 123b1; Halan; Halotan; Halsan; Narcotan; Narkotan; Rhodialothan

Eigenschaften

Halothan, ein Inhalationsnarkotikum, ist eine farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit, welche nicht brennbar und nicht explosiv ist. Ihr Geruch ist vergleichbar mit Chloroform. Der Geschmack ist süßlich und leicht verbrannt. Halothan ist geringfügig wasserlöslich und mischbar mit Alkohol. Die Summenformel lautet $C_2HBrClF_3$ und das Molekulargewicht ist 197. Das spezifische Gewicht beträgt 1,872 - 1,877 g/ml bei 20°C (Windholz 1983; Plumb 1999). Der Siedepunkt liegt bei 50°C und der Dampfdruck beträgt 244 mmHg bei 20°C (Steffey 2001c).

Lagerung

Halothan sollte bei unter 40°C in einem dichten, lichtundurchlässigen Behälter gelagert werden. Die Stabilität von Halothan wird durch die Zugabe von 0,01% Thymol und Ammoniak aufrecht erhalten (Plumb 1999; Paddelford 1992). Halothan zerfällt in Natriumkalk und UV-Licht (Steffey 2001c). In Gegenwart von Feuchtigkeit reagiert Halothan stark mit Metallen, wie z.B. Aluminium, Messing und Blei, aber nicht mit Kupfer. Gummi und einige Kunststoffe werden von Halothan angegriffen, was zu deren schnellen Zerfall führen kann. Verfärbte Halothanflüssigkeiten sollten nicht mehr verwendet werden. Das als Stabilisator zugesetzte Thymol verdampft nicht. Aus diesem Grund könnte es sich im Verdampfer ansammeln und zu einer gelblichen Verfärbung führen. Diese Verfärbungen können mit Diethylether gereinigt werden. Vor einer Wiederverwendung des Verdampfers müssen Etherreste entfernt werden (Plumb 1999).

©2003 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 10
Halothan-Chemie

Dosierungsinformationen finden sich im folgenden Fenster:

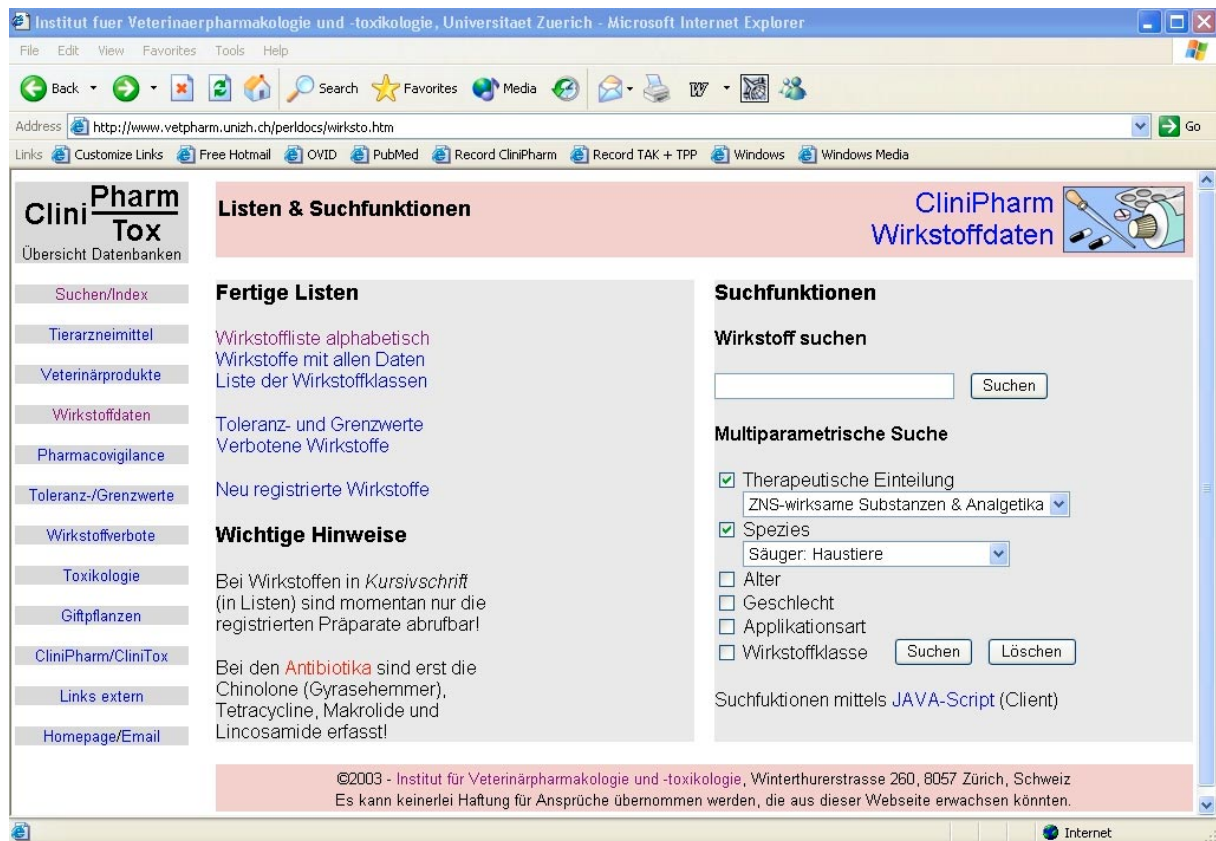


Abbildung 11
Halothan-Dosierungen

Beispiel 2

Fragestellung

Ein Tierarzt möchte wissen, welche injizierbaren Anästhetika ihm für die Narkoseeinleitung beim Hund zu Verfügung stehen.

Anwendung

Über die *Homepage* via *Wirkstoffe* kommt er auf die verschiedenen Suchfunktionen. Durch die Anwahl von *Nervensystem*, *Applikationsart* und *Säugetiere: Haustier* wird die entsprechende Suche verkürzt. Nach dem Anwählen der *Suchen*-Taste, erscheint ein neues Fenster unter *Suchkriterien*, wo der Benutzer seine Eingaben spezifizieren kann: z.B. *ZNS-wirksame Substanzen und Analgetika* → *Anästhetika - Injektion*, *Applikationsart* → *intravenös* und *Haustier* → *Hund*. Mit der Suchfunktion erhält er alle intravenösen Injektionsanästhetika die beim Hund anwendbar sind.

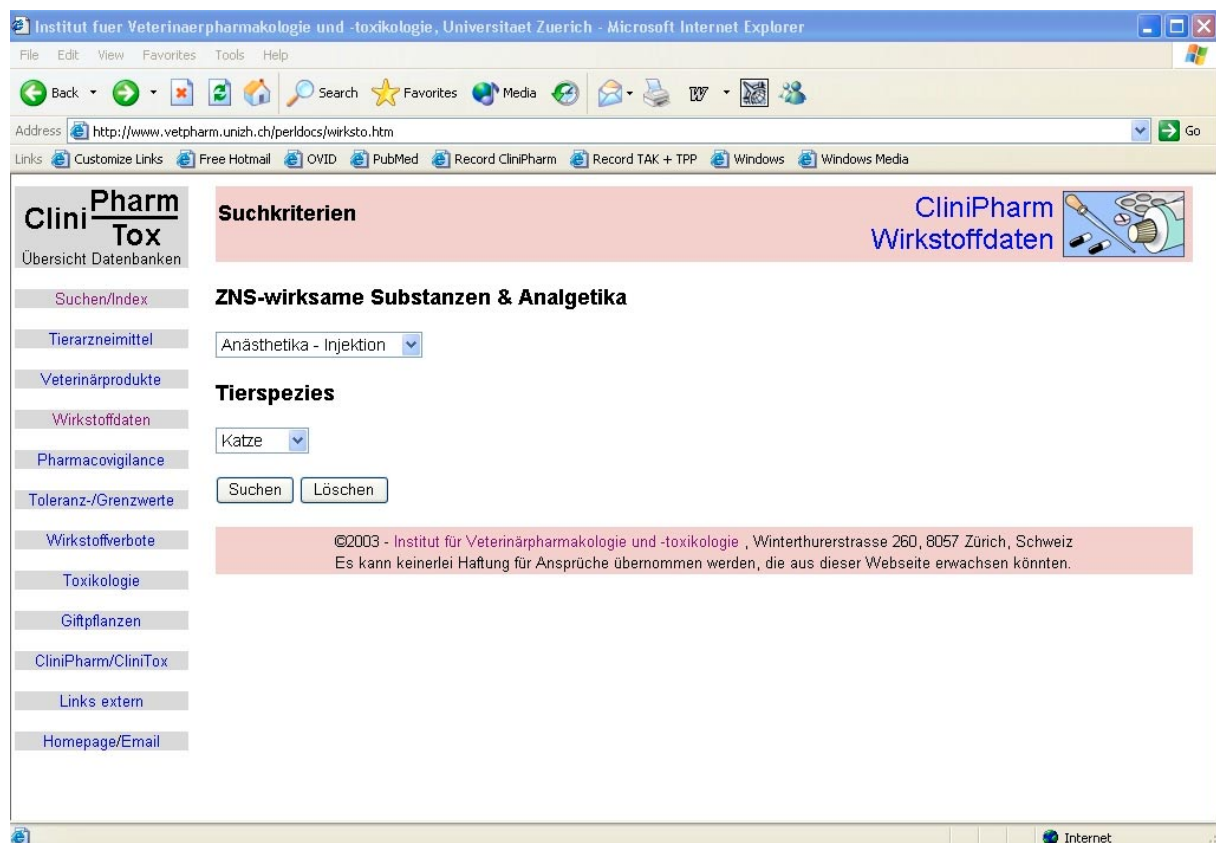


Abbildung 12

Feld Suchfunktionen: In der Abbildung werden, um die Auswahl zu minimieren, die verschieden Suchfunktionen miteinander kombiniert.

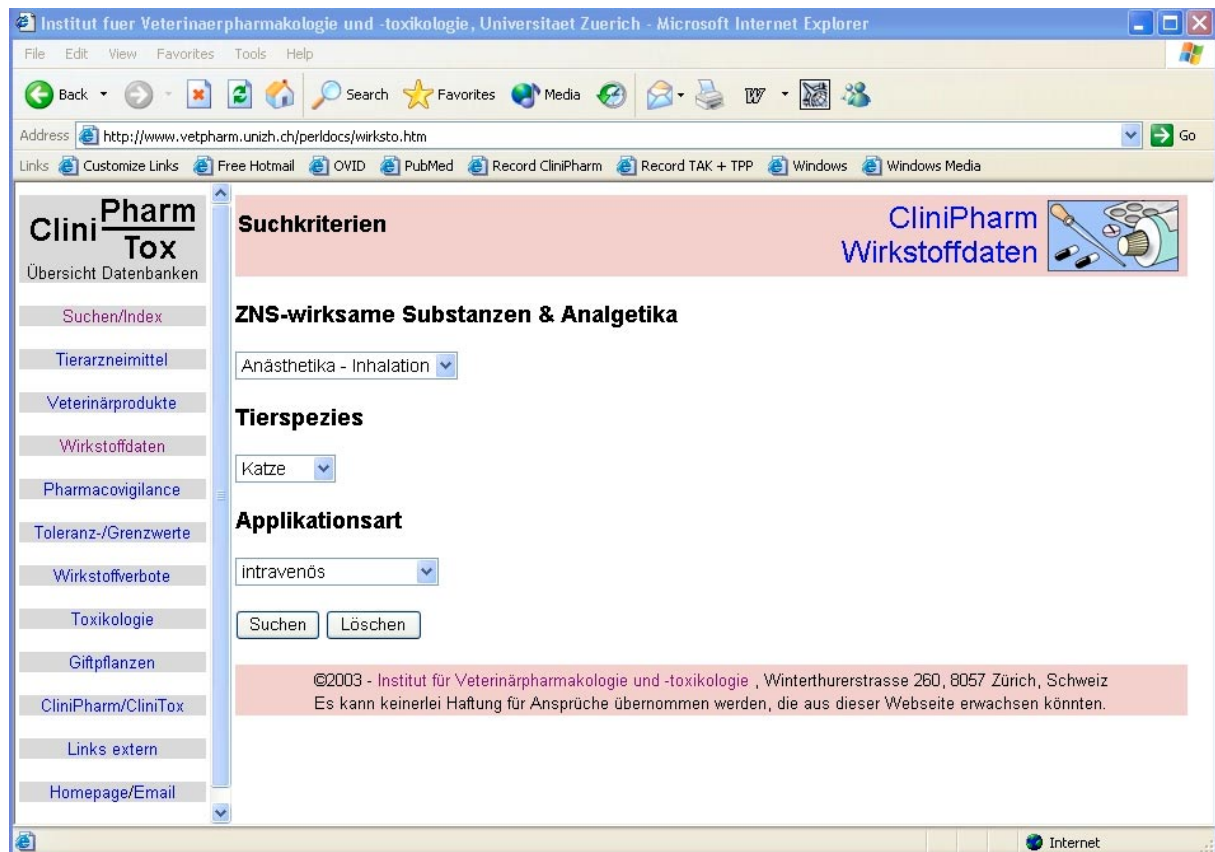


Abbildung 13
Möglichkeiten der spezifischen Suche.

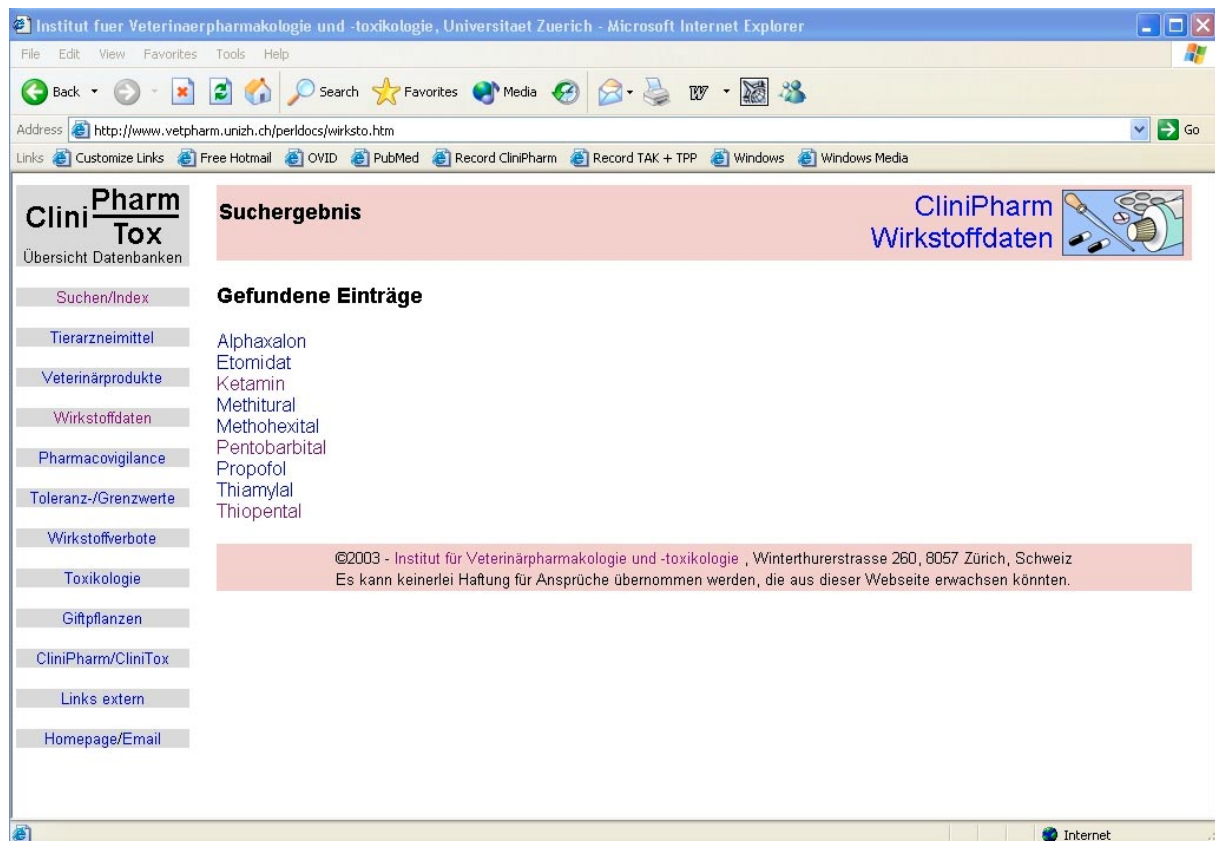


Abbildung 14

Auswahl der Injektionsanästhetika: Die Abbildung zeigt das Resultat der vorangegangenen Suche.

Beispiel 3

Fragestellung

Der Tierarzt möchte noch wissen, ob er Interaktionen zwischen Ketamin und Halothan erwarten muss oder nicht.

Anwendung

Er kann bei jedem Wirkstoff, durch die Anwahl von *Interaktionen* die entsprechende Information nachlesen.

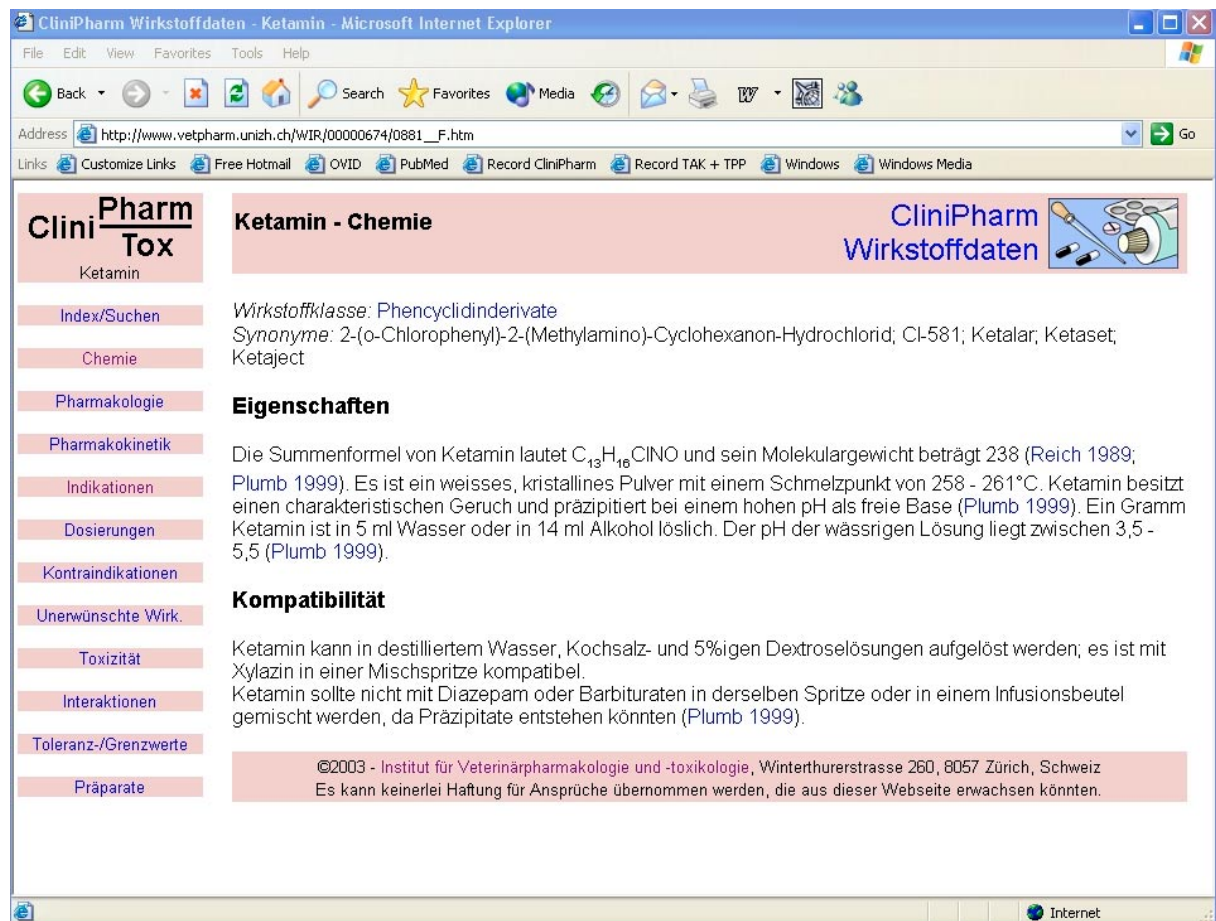


Abbildung 15

Internet-Seite mit der Wirkstoffinformation über Ketamin

Nach dem Anklicken der Rubrik Interaktionen erscheinen die Daten zu diesem Link (folgende Abbildung)

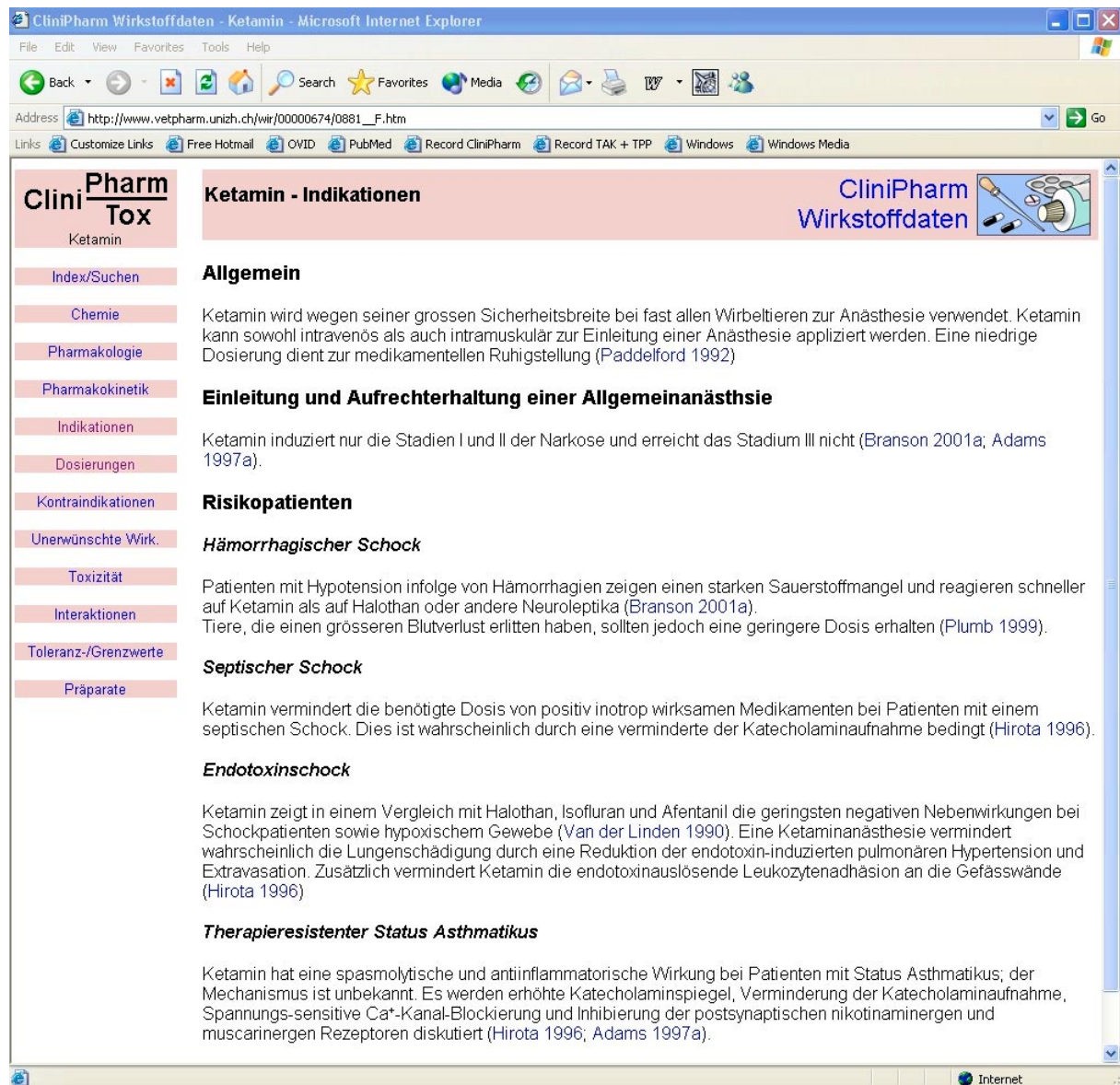


Abbildung 16
Ketamin: Interaktionen

7. Diskussion

Das Projekt der CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie in der Veterinärmedizin. Zum heutigen Zeitpunkt umfasst die Wirkstoffdatenbank folgende Substanzengruppen: nichtsteroidale Entzündungshemmer, nierenwirksame Substanzen, Anthelmintika, Ektoparasitika, Antiprotozoika und Antimykotika, sowie Hormone und deren Analoge. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem ersten Teil der ZNS-wirksamen Substanzen, den Anästhetika und den Wirkstoffen für die Euthanasie. Via Internet können alle Informationen über diese Substanzen abgerufen werden.

7.1. Vorteile des Mediums Internet

Via Internet kann jederzeit und von jedem Aufenthaltsort nach Informationen gesucht werden, sofern man über einen Computer mit Internetanschluss verfügt. Zusätzlich ist dieses Medium jederzeit neuen Bedürfnissen anpassbar und die Daten können immer aktualisiert werden. Die Suche im Internet ist einfacher und schneller, als das Aufarbeiten verschiedener Fachbücher oder Publikationen.

7.2. Multiparametrische Suche

Im Gegensatz zu Büchern und Zeitschriften können im Internet multiparametrische Suchfunktionen verwendet werden. Im Projekt CliniPharm/CliniTox wird diese Möglichkeit mit den Suchkriterien Tierart, therapeutische Gruppe, Wirkstoffklasse, Alter und Geschlecht genutzt. Diese Suchfunktionen ermöglichen eine praxisnahe Anwendung und ein schnelles Finden der gewünschten Informationen.

7.3. Links

Um dem Anwender einen Zugriff auf die Hintergrundinformationen zu ermöglichen, werden verschiedene Links (Literaturreferenzen, andere Wirkstoffe, weiterführende Internetseiten usw.) angeboten.

Mit den Links kann der Anwender innerhalb CliniPharm/CliniTox weiterführende Informationen über den Wirkstoff, das entsprechende Produkt (Tierarzneimittelkompendium) und über die klinische Toxikologie erhalten. Durch die Links zu anderen Tierarzneimittel-, Humanarzneimittel-, Toxikologie- und Giftpflanzen-Datenbanken wird dieses Informationssystem optimal vernetzt.

7.4. Zielsetzung und deren Erreichung

7.4.1. Information

In erster Linie ist das CliniPharm/CliniTox-Projekt an die praktizierenden Tierärzte gerichtet. Es bietet ein komplexes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakologie und Toxikologie. Der Informationsgehalt von Fachbüchern, Zeitschriften und Fortbildungsveranstaltungen ist enorm und schlecht zugänglich. Aus diesem Grund wurden die relevanten Informationen für den Praktiker aus Publikationen und Fachbüchern extrahiert, bewertet und in übersichtlicher Form im Internet dargestellt.

7.4.2. Transparenz

Um die sich bietenden Möglichkeiten des Mediums Internet voll auszuschöpfen, müssen offene Informationssysteme geschaffen werden, die zahlreiche Verknüpfungen mit anderen Systemen ermöglichen.

Auch innerhalb des Projektes CliniPharm bestehen Vernetzungen, sodass z.B. von der Wirkstoff-Datenbank aus auch andere Datenbanken erreicht werden können. Jede einzelne Aussage ist der entsprechenden Referenz in Form von einem Link zugeordnet. Durch anwählen des Links erhält der Benutzer die komplette Referenz mit Erscheinungsjahr, Ausgabe, Seitenzahl und gegebenenfalls eine entsprechende Zusammenfassung.

7.4.3. Übersichtlichkeit

Eine übersichtliche und einfache Bedienung erlaubt dem Anwender einen schnellen Zugriff auf die gewünschte Information. Ein Wirkstoff wird anhand einer Navigationsleiste in einzelne Rubriken unterteilt, die Informationen über den entsprechenden Wirkstoff enthalten. Diese Rubriken sind wieder in sich unterteilt.

7.4.4. Zukunftsaussichten

Das Internet gewinnt weltweit an Bedeutung und wird zukünftig ein unverzichtbarer Informationsträger sein.

Eine regelmässige Aktualisierung der Daten und die Aufnahme neuer Wirkstoffe in die Wirkstoffdatenbank ist für die Zukunft dieses Informationssystems von grosser Bedeutung.

Um auch Anwendern ohne Internetanschluss die Informationen zu gewähren, können die gewünschten Daten auf eine Compact Disc oder als Word-Dokument gedruckt werden.

Bis zu 20'000 Zugriffe täglich auf die Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie in Zürich zeigen die Notwendigkeit und das Interesse an einer pharmakologischen und toxikologischen Informationsquelle.

8. Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannteste Web-Brower sind Netscape Navigator und Microsoft Internet Explorer
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten.
Formatierungs-Tag:	Befehlssequenz innerhalb eines Textes, welche bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	"Hyper Text Markup Language", Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser (siehe oben) dargestellt werden kann.
Internet:	"Interconnected Network"; weltweites Computer-Netzwerk, Zusammenschluss von vielen lokalen, nationalen und internationalen Computernetzwerken.
Link:	Ein Link ist ein hervorgehobener Verweis im HTML-Dokument auf eine anderes Dokument oder eine andere Seite im Dokument.
Paradox:	Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Informationen zu einem Wirkstoff als Text eingegeben wird. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens erstelltes Programm, welches aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML-Dokument erzeugt.
Surfen:	Sich mittels eines Browsers auf dem Internet bewegen.
WWW:	World Wide Web: weltweites, hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Die Benutzerin oder der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf die Dokumente zugreifen zu können.

9. Literaturverzeichnis

Adams H.A. und Werner C. (1997):

(S)-ketamine - Renaissance of a substance?
Anaesthesist 46 (12): 1026-1042

Askitopoulou H., Ramoutski I.A. und Konsolaki E. (2000):

Analgesia and Anesthesia: Etymology and Literary History of related Greek Words
Anesth. Analg. 91: 481-491

Branson K.R. und Booth N.H. (1995):

Injectable Anesthetics
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed), Iowa State University Press,
Ames (USA): 209-273

Carroll G.L. und Hartsfield S.M. (1996):

General Anesthetic Techniques in Ruminants
Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract. 12: 627-661

de Groot H., Harnisch U. und Noll T. (1982):

Suicidal activation of microsomal cytochrome P-450 by halothane under hypoxic conditions
Biochem. Biophys. Res. Commun. 107: 885

Eger II E.I. (1998):

Current and future perspectives on inhaled anesthetics
Pharmacotherapy 18 (5): 895-910

Enna S.J. (1981):

GABA receptors
Trends in Pharmacological Sciences 2: 62-74

Flecknell P.A. (1994):

Injectable Anaesthetics
In: Anaesthesia of the Cat (LW Hall and PM Taylor, eds), Baillière Tindall, WB Saunders,
Philadelphia (USA): 129-156

Fragen R.J. und Avram M.J. (2000)

Barbiturates
In: Anesthesia (Miller RD), Churchill Livingstone, Philadelphia, USA: 209-227

Friederich P. und Urban B.W. (1997)

Etomidat unterdrückt einen neuronalen Kaliumstrom des Menschen.
Anaesthesist 46 (5): 434-436

Hellyer P., Muir W.W. 3d., Hubbell J.A. und Sally J. (1989):

Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs
Vet. Surg. 18 (2): 160-165

Ho I.K. und Harris R.A. (1981):

Mechanism of action of Barbiturates

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2: 83-111

Ito Y., Izumi H., Sato M., Karita K. und Iwatsuki N. (1998):

Suppression of parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip of the cat by isoflurane, propofol, ketamine and pentobarbital: implications for mechanisms underlying the production of anaesthesia.

Br. J. Anaesth. 81 (4): 563-568

Koblin D.D. (2000):

Mechanism of action

In: Anesthesia (Miller RD), Churchill Livingstone, Philadelphia, USA: 48-73

Martyn J.A.J. (1987):

Ketamine pharmacology and therapeutics

J. Burn. Care. Rehabil. 8 (2): 146-148

Moody E.J., Knauer C.S., Granja R., Strakhovaua M. und Skolnick P. (1998):

Distinct structural requirements for the direct and indirect actions of the anaesthetic etomidate at GABA(A) receptors.

Toxicol. Lett. 100-101: 209-215

Muir W.W. und Sams R. (1992):

Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses

Am. J. Vet. Res. 10: 1802-1806

Naguib M., Magboul M.M.A. und Jaroudi R. (1997):

Clinically significant drug interactions with general anaesthetics

CNS Drugs 8 (1): 51-78

Pablo L.S. und Bailey J.E. (1999):

Etomidate and Telazol

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 29 (3): 779-792

Paddelfort R.R. und Erhardt W. (1992):

Allgemeinanästhesie

In: Anästhesie bei Kleintieren, Schattauer, Stuttgart, D: 37-87

Reves G.J., Glass P.S.A. und Lubarsky D.A. (2000):

Nonbarbiturate intravenous anesthetics

In: Anesthesia (Miller RD), Churchill Livingstone, Philadelphia, USA: 2228-272

Rehberg B., Wittmann M. und Urban B.W. (1999):

Sodium channels (from rat, mouse, and man) in neuroblastoma cells and different expression systems have similar sensitivities to pentobarbital.

Neurosci. Lett. 264 (1-3): 81-84

Rice S.A. und Steffey E.P. (1985):

Metabolism of halothane and isoflurane in horses

Vet. Surg. 14: 76

Short C.E. und Bufalari A. (1999):

Propofol anesthesia.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 29 (3): 747-778

Steffey E.P. (1994):

Inhalation Anaesthesia

In: Anaesthesia of the Cat (LW Hall und PM Taylor, eds), Baillière Tindall, WB Saunders, Philadelphia (USA): 157-193

Steffey E.P. (1995):

Inhalation Anesthetics

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed), Iowa State University Press, Ames (USA): 179-208

Testa M., Raffe M.R. und Robinson E.P. (1990):

Evaluation of 25%, 50% and 67% nitrous oxide with halothane-oxygen for general anesthesia in horses

Vet. Surg. 19: 308-312

Thurmon J.C., Tranquilli W.J. und Benson G.J. (1996):

Injectable Anesthetics

In: Lumb und Jones Veterinary Anesthesia third edition (Ed- Thurmon CJ, Tranquilli WJ und Benson GJ) Williams and Wilkins, Maryland, USA: 210-240

Plumb D.C. (1999):

Veterinary Drug Handbook.

Pharma. Vet. Publishing, White Bear Lake (USA): 853 pp

Vuyk J. (1997):

Drug interactions in anaesthesia

Curr. Opin. Anaesth. 10 (4): 267-270

10. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt jenen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere ein grosses Dankeschön an:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Unterstützung, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates

Frau Prof. Dr. B. Kaser-Hotz für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die hilfsbereite und kompetente Betreuung meiner Arbeit

Frau Dr. T. Zimmerli für die unermüdliche Hilfe bei fachlichen und grammatikalischen Korrekturen

Den Bibliothekarinnen Frau D. Hofman und Frau B. Schneider für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Beschaffung der unzähligen Publikationen.

Der Abteilung für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürich für die Benutzung der abteilungseigenen Bibliothek.

Ein grosses Dankeschön für alles an meine Mutter.

11. Lebenslauf

Yasminda Malik, geboren am 27. März 1971 in Dornach (SO), von Bärschwil (SO) und Hottwil (SO)

1978 - 1985	Primarschule Bärschwil (SO)
1985 - 1991	Gymnasium Laufental - Thierstein, Laufen (BL)
1991 - 1992	Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
1992 - 1997	Studium an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich
Herbst 1997	Eidgenössisches Staatsexamen der Veterinärmedizin in Zürich
1998 - 2000	Assistentin in verschiedenen Gemischttierpraxen
Mai 2001	Assistentin an der Kleintierklinik Obergrund, Luzern
Seit 2000	Doktorandin am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich